

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. A. Kampik

**Risikofaktoren für ein Hornhaut-Transplantatversagen
bei perforierenden Keratoplastiken
an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michaela Kaiser
aus
München

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatlerin: PD Dr. Alice Yu

Mitberichterstatler: Prof. Dr. Thomas Berninger

Prof. Dr. Andreas Wollenberg

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Phys. Markus Schaumberger

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2015

Meinen Eltern
in großer Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Die Keratoplastik	1
1.1.1 Geschichte der Keratoplastik	2
1.2 Die Hornhaut.....	4
1.2.1 Anatomie der Hornhaut.....	4
1.2.2 Immunologische Aspekte der Hornhaut.....	7
1.3 Indikationen für eine Keratoplastik	7
1.3.1 Keratokonus	8
1.3.2 Fuchssche Endotheldystrophie.....	9
1.3.3 Hornhautstroma-Dystrophien.....	9
1.3.4 Infektiöse Keratitis	10
1.3.5 Nicht-infektiöse Ulzera / Descemetozele.....	11
1.3.6 Bullöse Keratopathie.....	11
1.3.7 Verätzung	12
1.4 Verschiedene Arten der Keratoplastik.....	12
1.4.1 Perforierende Keratoplastik	13
1.4.2 Lamelläre Keratoplastik.....	15
1.5 Die Hornhautbank.....	17
1.5.1 Transplantatgewinnung und Spendereignung.....	18
1.5.2 Transplantatuntersuchung	20
1.5.3 Transplantatkonservierung.....	21
1.5.4 Freigabe der Hornhaut.....	23
1.6 Das Transplantatversagen.....	24
1.6.1 Grundlagen zur Abstoßungsreaktion.....	25
1.7 Ziele der Studie	26
2. Material und Methoden	28
2.1 Definition der Zielgröße	28
2.2 Transplantate.....	28
2.3 Studiendesign.....	29
2.4 Erhobene Daten.....	30
2.4.1 Spendervariablen.....	30
2.4.2 Präoperative Empfängervariablen.....	31

2.4.2.1 Indikationen.....	34
2.4.2.2 Hochrisiko-Keratoplastik	34
2.4.3. Perioperative Empfängervariablen.....	35
2.4.3.1 Kombinierte Eingriffe	35
2.4.4 Postoperative Empfängervariablen	37
2.5 Operationstechnik und Nachsorge	38
2.6 Statistische Analyse	38
3. Ergebnisse	41
3.1 Patientenkollektiv	41
3.2 Transplantatüberleben.....	41
3.3 Spendervariablen	42
3.3.1 Univariate Analysen der Spendervariablen.....	43
3.4 Präoperative Empfängervariablen.....	44
3.4.1 Univariate Analysen der präoperativen Empfängervariablen.....	44
3.4.2 Multivariate Analysen der präoperativen Empfängervariablen	45
3.4.3 Indikationen zur perforierenden Keratoplastik	48
3.5 Perioperative Empfängervariablen	51
3.5.1 Univariate Analysen der perioperativen Empfängervariablen.....	52
3.5.2 Multivariate Analysen der perioperativen Empfängervariablen	52
3.6 Postoperative Empfängervariablen	53
3.6.1 Univariate Analysen der postoperativen Empfängervariablen	54
3.6.2 Multivariate Analysen der postoperativen Empfängervariablen.....	54
4. Diskussion.....	56
4.1 Transplantatüberleben.....	56
4.2 Risikofaktoren für ein Transplantatversagen	57
4.2.1 Spendervariablen.....	58
4.2.2 Präoperative Empfängervariablen	60
4.2.2.1 Indikationen zur perforierenden Keratoplastik.....	68
4.2.3 Perioperative Empfängervariablen.....	71
4.2.4 Postoperative Empfängervariablen	74
4.3 Studienaufbau und limitierende Faktoren	82
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick	84
5. Zusammenfassung	88

Literaturverzeichnis	90
Abkürzungsverzeichnis	105
Danksagung	107
Publikationen	108

1. Einleitung

1.1 Die Keratoplastik

„...the rich story of the trials and tribulations of keratoplasty serves to inspire and amaze us even today. Indeed, the contemporary field of keratoplasty is the culmination of novel ideas, perseverance, experimentation and therapies that have evolved over more than 200 years and continue to evolve today.” [1, 2]

Schätzungen der *World Health Organisation* (WHO) zufolge leben heute weltweit ungefähr 45 Millionen per definitionem erblindete Menschen sowie weitere 135 Millionen Menschen mit beidseitig stark eingeschränktem Sehvermögen [3]. Hornhautbedingte Erkrankungen sind hierbei nach einer Katarakt die zweithäufigste Ursache für solche Erblindungen weltweit – und ihre Behandlung somit aus medizinischer Sicht von größter Bedeutung [3-5]. Das Ersetzen einer erkrankten Hornhaut durch eine gesunde homologe Spenderhornhaut eines geeigneten Organspenders kann neben dem wieder hergestellten Sehvermögen vor allem auch die Lebensqualität betroffener Menschen entscheidend beeinflussen [3].

Die Keratoplastik ist die älteste, häufigste und erfolgreichste Transplantation in der Geschichte der Medizin [6-8] und die Hornhaut das am häufigsten transplantierte Gewebe weltweit [5]. Folgende beispielhafte Zahlen können dies verdeutlichen: In den Vereinigten Staaten von Amerika wurden 2010 insgesamt 42.642 Keratoplastiken durchgeführt, verglichen mit nur 12.623 Transplantationen anderer Organe (Niere, Leber, Lunge, Pankreas, Herz, Darm) in 2008 [5]. In Großbritannien wurden 2010 und 2011 3.565 Keratoplastiken durchgeführt, verglichen mit 2.671 Nieren- und 689 Leber-Transplantationen [5].

Die Bandbreite an zugrunde liegenden Erkrankungen als Indikationen für eine Hornhauttransplantation ist groß und sehr vielfältig [5]. Generell kann eine Keratoplastik zum einen aus kurativen, zum anderen aus tektonischen (z. B. Hornhautdefekte) oder auch optischen (Trübungen, Wölbungsanomalien wie Keratokonus etc.) Gründen erforderlich werden – oder auch aus einer Mischung aus diesen [7, 9]. Keratoplastiken können in allen Altersstufen durchgeführt werden und erfolgen meist in Vollnarkose des Patienten [7]. Die Erfolgsquote liegt heute dank verbesserten operativen und medikamentösen Techniken bzw. Möglichkeiten bei über 80 Prozent nach zwei Jahren [7, 10].

1.1.1 Geschichte der Keratoplastik

„...Eduard Konrad Zirm produced, after decades of stellar theory but mediocre clinical results, the first truly successful graft: a small but brilliant torch to inspire his successors.“

[1, 2]

Die Anfänge der Keratoplastik reichen bereits Tausende von Jahren in die Geschichte unserer Menschheit zurück – schon im Altertum entwickelten die Menschen Therapieansätze für den Ersatz einer erkrankten Hornhaut [10]. Der Austausch einer getrübten Hornhaut durch künstlich hergestelltes, transparentes Gewebe wurde erstmals 1789 von Guillaume Pellier de Quengsy in Montpellier (Frankreich) im Rahmen einer ersten, der ophthalmologischen Chirurgie gewidmeten Monographie, erwähnt [2, 11]. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass de Quengsy die von ihm beschriebene Methodik jemals selbst angewandt hatte [2].

Später dann, im Jahre 1824, war es Franz Reisinger (1787–1855), der den Begriff der „Keratoplastik“ bis heute entscheidend prägte – Reisinger führte die ersten Versuche mit tierischen Transplantaten an Hasen durch [2, 8, 10, 12].



Abb. 1: Eduard Zirm [2]

Die erste, zumindest technisch erfolgreiche, homologe perforierende Keratoplastik wurde bereits im Jahre 1879 von Sellerbeck durchgeführt, trübte allerdings bereits 20 Stunden nach der erfolgten Operation ein [13].

1886 führte Arthur von Hippel (1841–1916) die erste teilweise erfolgreiche lamelläre Keratoplastik am Menschen unter Verwendung von Kaninchen-Hornhaut durch [2].

Am 7. Dezember des Jahres 1905 gelang schließlich dem damaligen Augenarzt Dr. Eduard Zirm (Abb.1) in Olmütz / Böhmen im heutigen Tschechien ein viel zitierter Meilenstein in der Geschichte der Medizin: Als erstem Menschen überhaupt gelang ihm die erfolgreiche Verpflanzung menschlicher Hornhaut mit all ihren Schichten, die erste erfolgreiche penetrierende Keratoplastik (durchgeführt 1905 und veröffentlicht 1906), welche auch nach der Operation über ein Jahr lang optisch klar blieb [7, 10, 14].

Die menschliche Hornhaut war somit – vor mehr als 100 Jahren – das erste erfolgreich transplantierte Gewebe [8].

Zirm transplantierte damals einem 45-jährigen Mann – dem Landwirt Alois Glogar, der sich 16 Monate zuvor eine schwere beidseitige Kalkverätzung der Augen zugezogen hatte – die

Hornhaut eines 11-jährigen Jungen [8]. Zirm verwendete seinerzeit die Hornhäute von frisch enukleierten Augen lebender Menschen [10].

Daher war es wiederum ein beachtlicher Schritt in der Geschichte der Hornhauttransplantation, als es Vladimir Filatov (Abb.2) aus Odesa / Ukraine seit 1927 gelang, Gewebe von bereits verstorbenen Spendern *post mortem* zu transplantieren. Dank Vakuumtrocknung und Tiefkühlung konnte dieses über einen längeren Zeitraum hinweg konserviert werden. Das Prinzip der Hornhautbank war geboren [10, 15-18].

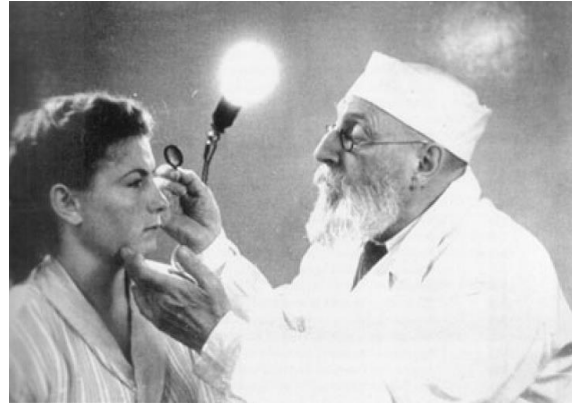


Abb. 2: Vladimir Filatov [2]

Weitere wichtige Entwicklungsschritte in der Geschichte der Keratoplastik waren zum einen die Gewinnung weitreichender Erkenntnisse auf dem Gebiet der Immunologie, im Wesentlichen durch die Pionierarbeit von Sir Peter Medawar in den 40er und 50er Jahren des letzten Jahrhunderts [8, 19], zum anderen die Einführung lokaler und systemischer Steroide sowie Verbesserungen in der Operations-Technik ebenfalls im Zeitraum um 1950 [8, 20]. Beide Entwicklungen steigerten die Transplantat-Überlebensrate (ÜR) in erheblichem Maße und begründeten die moderne Ära der penetrierenden Hornhauttransplantation [5].

Seither hat sich die Hornhaut zu dem am häufigsten transplantierten Gewebe weltweit entwickelt [8]. Pro Jahr werden in Deutschland aktuell um die 4.000-5.000 Keratoplastiken durchgeführt [21-23] (es finden sich auch Literaturangaben, die von bis zu 8.000 Keratoplastiken pro Jahr sprechen [7]). Die Konservierung von Hornhäuten in Organkultur samt standardisierter Qualitätskontrolle ist zur Norm geworden [7].

Der Erfolg der Hornhauttransplantation heutzutage ist im Wesentlichen der Organisation des Gewebes sowie den verbesserten Lagerungsmethoden in Hornhautbanken, einer sich stets weiterentwickelnden Operationstechnik und neu entwickelten medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten postoperativ zuzuschreiben [24].

Doch auch trotz der verhältnismäßig guten Prognose ist die Gefahr eines Transplantatversagens – wie auch bei jedem anderen transplantierten Gewebe – stets allgegenwärtig. Paufigue et al. beschrieben ein solches erstmalig 1948 als *maladie du greffon* („Krankheit des Transplantats“) [10].

1.2 Die Hornhaut

1.2.1 Anatomie der Hornhaut

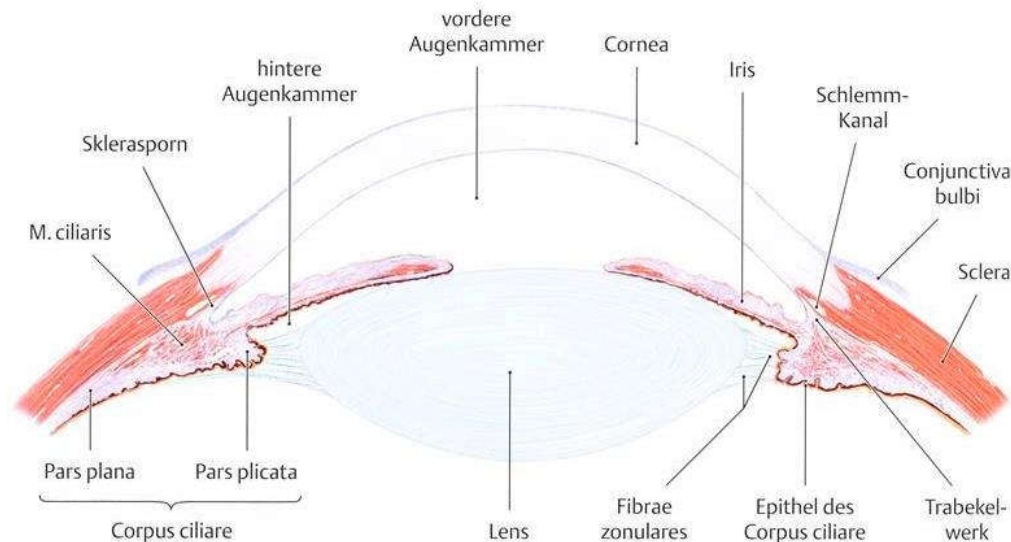


Abb. 3: Hornhaut [25]

Für unser Sehen ist die Hornhaut in ihrer Funktion als „Frontlinse“ des Auges von herausragender Bedeutung, sie ist sozusagen unser optisches Fenster zur Außenwelt [26, 27]. Ihre Transparenz ist Voraussetzung dafür, dass Strukturen im Inneren des Auges überhaupt erst untersucht werden können [27]. Vergleichbar mit einem Uhrglas in einer Uhr ist die Hornhaut in die deutlich schwächer gekrümmte Sklera (Lederhaut) eingebettet, die ca. 1 mm breite Übergangszone wird als *Limbus corneae* bezeichnet [21, 26, 27]. Zusammen mit der Sklera begrenzt sie den Augapfel nach aussen und bildet nach innen die Vorderwand der mit Kammerwasser gefüllten Vorderkammer.

Mit ihrer Brechkraft von 43 Dioptrien (dpt.) übernimmt die Hornhaut den größten Anteil der Gesamtbrechkraft aller Strukturen des Auges [26]. Ihre Transparenz ist für die scharfe Abbildung von Gesehenem auf der Retina (Netzhaut) von größter Bedeutung [26].

Die Dicke der Hornhaut beträgt zentral ca. 0,55 mm, in den peripheren Anteilen ca. 0,70 mm [26]. Der durchschnittliche Hornhaut-Durchmesser eines Erwachsenen liegt bei ungefähr 10-13 mm, der eines Neugeborenen bei 8-10 mm [21, 27]. Innerviert wird sie durch Äste des ersten Trigeminusastes, welcher als *Nervus ophthalmicus* bezeichnet wird und für die ausgeprägten Schutzmechanismen des Auges verantwortlich ist [21, 26].

Der Aufbau der Hornhaut gliedert sich von aussen nach innen wie folgt in fünf Schichten (Abb. 4):

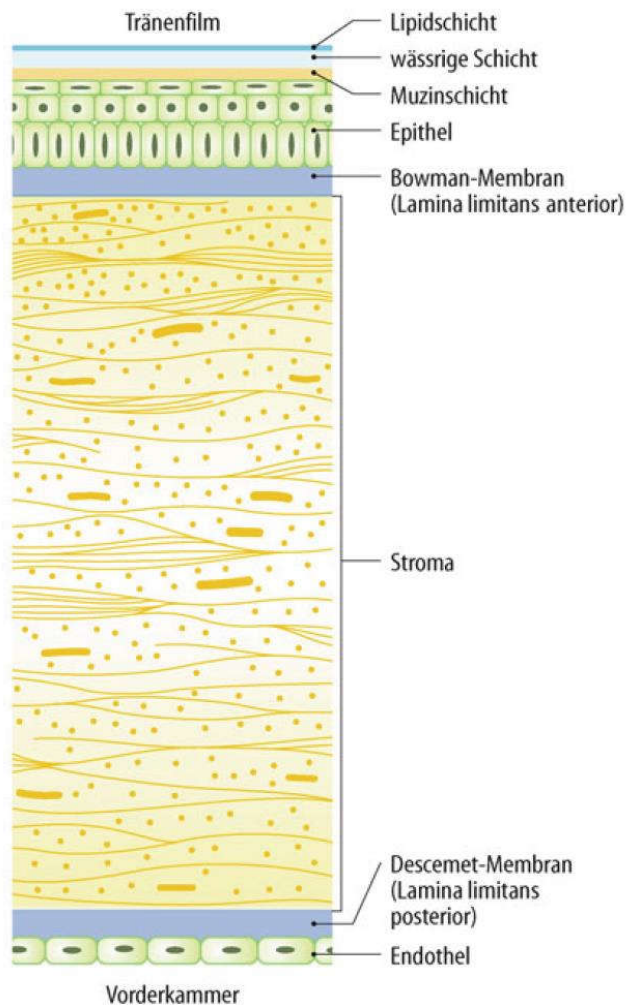


Abb. 4: Anatomie der Hornhaut [26]

Zuallererst findet sich ein mehrschichtiges, nicht verhornendes Plattenepithel, welches regenerationsfähig ist und eine Barriere gegen Bakterien und Fremdkörper aller Art darstellt [26]. Die schnelle Regenerationsfähigkeit des Epithels beruht auf der Intaktheit seiner Basalzellen bzw. der Limbusstammzellen, welche sich im Bereich des *Limbus corneae* befinden [26, 27]. Das Epithel entstammt embryonalgeschichtlich dem Ektoderm und ist durch seine Basalzellen fest mit der darunter liegenden Bowman-Membran (auch genannt *Lamina limitans anterior*) verbunden [27].

Diese sehr feste Membran aus kollagenem Bindegewebe ist zwar äußerst widerstands-, jedoch nicht regenerationsfähig; daher heilen Verletzungen derselben in der Regel unter Bildung

von Hornhautnarben aus [26, 27].

An die Bowman-Membran wiederum schließt sich nun das ca. 550 µm dicke Hornhautstroma an, hauptsächlich bestehend aus kollagenem Bindegewebe und Keratozyten. Das ausgesprochen bradytrophe Stromagewebe ist zellarm und von sehr hoher Festigkeit sowie Transparenz. Letztere ist bedingt durch die regelmäßige und parallele Anordnung der einzelnen Kollagenfibrillen, die Avaskularität des Stromas, sowie durch den relativ dehydrierten Zustand mit einem konstanten Wassergehalt von 70-78% [26, 27]. Entwicklungsgeschichtlich entstammt es dem Mesoderm [26].

Nach hinten abgeschlossen wird das Hornhautstroma durch die sog. Descemet-Membran; analog zur *Lamina limitans anterior* (Bowman-Membran) spricht man hier auch von der *Lamina limitans posterior* [26]. Diese äußerst widerstandsfähige, aus Kollagen Typ VIII sowie Laminin aufgebaute Schicht wird als echte Basalmembran bei Verlust durch Endothelzellen neu gebildet [26, 27]. Sind durch diverse Erkrankungen bereits große Teile des Stromas einge-

schmolzen, so verhindert oft nur diese derbe vierte Schicht ein Abfließen von Kammerwasser aus der Vorderkammer des Auges (Descemetozele) [26].

Nach innen zur Vorderkammer hin wird die Hornhaut durch das einschichtige Hornhautendothel begrenzt, welches für die Hornhaut und ihre Transparenz von herausragender Bedeutung ist. Dank seiner pumpenähnlichen Funktion ist es für die Entquellung der Hornhaut zuständig und gewährleistet somit deren Transparenz [26]. Auch der Stoffaustausch zwischen Hornhaut und Kammerwasser wird über die Endothelzellschicht reguliert [21]. Ihre Insuffizienz verursacht Trübungen des Stromas als auch des Epithels [21]. Die *Zonulae occludentes*, welche die einzelnen Endothelzellen miteinander verbinden, stellen eine Art Schutzwall gegen das Eindringen von Wasser in die Hornhaut dar und erfüllen somit eine gewisse Abdichtungsfunktion [26]. Das Hornhautendothel entstammt entwicklungsgeschichtlich der Neuralleiste und ist nicht regenerationsfähig. Defekte werden durch Zellmigration, Zellvergrößerung und damit einhergehender Funktionseinschränkung kompensiert [21, 26, 27]. Verschiedene Indikationen einer Hornhauttransplantation liegt der Ersatz des Hornhautendothels nach vorausgegangener Endothelinsuffizienz zu Grunde, bei welcher das Hornhautstroma samt Epithel aufgrund der insuffizienten Pumpfunktion durch Wassereinlagerung quillt und letztendlich trübe wird [26].

Die neuesten Untersuchungen, die von Dua et al. im Mai 2013 veröffentlicht wurden, lassen vermuten, dass die menschliche Hornhaut womöglich nicht – wie bisher angenommen – aus fünf, sondern aus insgesamt sechs anatomischen Schichten besteht. Die sechste, bislang unbekannte Schicht wurde deshalb *Dua's layer* genannt. Sie soll azellulär und luft-undurchlässig sein und sich zwischen hinterem Stroma und Descemet-Membran befinden [28]. Eine mögliche Bedeutung dieser neuen Schicht für die ophthalmologische Chirurgie sowie für posteriore korneale Pathologien wird erst noch zu erforschen sein.

Aufgrund der oben bereits genannten Avaskularität der Hornhaut wird deren Ernährung im Wesentlichen durch den Tränenfilm, den Sauerstoffgehalt der Luft, das Kammerwasser und das Randschlingennetz der Bindehautgefäße sichergestellt [26]. Bei chronischen Schäden entstehen zunächst oberflächliche Vaskularisationen. Diese bestehen aus Bindehautgefäßen, welche in das subepitheliale Stroma einwachsen. Tiefere Hornhautschädigungen lassen tiefe Vaskularisationen entstehen, welche unmittelbar am Limbus erkennbar werden und von den vorderen Ziliararterien abstammen [21].

Die Untersuchung der Hornhaut seitens des Arztes geschieht zum Großteil unter Zuhilfenahme der Spaltlampe, mit welcher sich die einzelnen Schichten mit einer bis zu maximal 40fachen Vergrößerung beurteilen lassen [26]. Defekte oder Veränderungen der Hornhautoberfläche lassen sich mit 0,15%iger Fluoreszeinlösung oder Bengalrosa anfärben [26, 27].

1.2.2 Immunologische Aspekte der Hornhaut

Der Hornhaut obliegt immunologisch betrachtet eine Art Sonderstellung innerhalb der Transplantationsmedizin. Ihr Abstoßungsrisiko wird in der Literatur häufig als vergleichsweise gering gegenüber dem anderer Organe beschrieben [26]. Ein wichtiger Grund hierfür liegt in der doch recht speziellen Anatomie bzw. Physiologie der Hornhaut [7]. Sie ist ein transparentes, avaskuläres Gewebe, dem nicht nur Blut-, sondern auch Lymphgefäße fehlen [7]. Diese Avaskularität, wodurch der Kontakt mit dem Immunsystem des Empfängers eingeschränkt wird, definiert einen entscheidenden Faktor für die immunologische Sonderstellung der Hornhaut [7, 29]. Des Weiteren erfüllt das Vorderkammerwasser eine Art immunsuppressive Funktion, wodurch zelluläre Komponenten einer Typ IV-Immunreaktion (Immunreaktion vom Spättyp) gegen das transplantierte Gewebe unterdrückt werden – ein Vorgang, der als *Anterior Chamber Associated Immune Deviation* (ACAID) bezeichnet wird [30-33].

Zum näheren Verständnis dieses speziellen Immunprivilegs, welches der gesamte vordere Augenabschnitt für sich beansprucht, trugen maßgeblich Wayne Streilein und seine Kollegen im Rahmen ihrer zahlreichen Arbeiten zum Thema bei [8, 19, 33].

1.3 Indikationen für eine Keratoplastik

Die Vielfalt an Indikationen, die eine Keratoplastik nötig werden lassen, ist sehr groß. Auf einige der häufigsten, in der Literatur beschriebenen Indikationen für eine Keratoplastik soll im Folgenden näher eingegangen werden [34-40].

1.3.1 Keratokonius

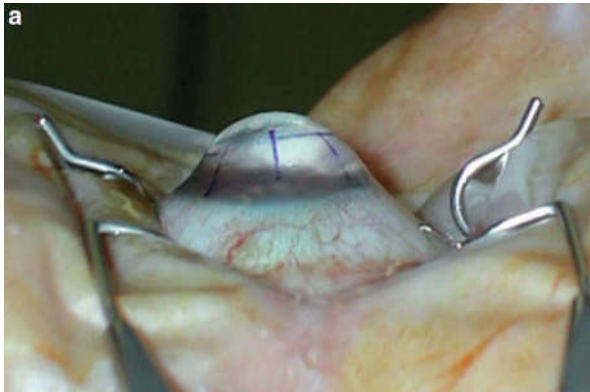


Abb. 5: Keratokonius kurz vor pKP [2]

Großen Datenbanken zufolge werden 11-31% aller penetrierenden Keratoplastiken bei Keratokonius-Patienten durchgeführt. Der Keratokonius stellt somit eine der Hauptindikationen für eine pKP dar [34, 35, 41-44]. 15-60% aller Keratokonius-Patienten benötigen im Verlauf ihrer Erkrankung eine Keratoplastik [41].

Der Keratokonius ist definiert als „kegelförmige, meist bilaterale Verformung des Hornhautzentrums mit Trübung des Parenchyms und Hornhautverdünnung“ (Abb. 5/6) [27]. Er ist eine der häufigsten Formveränderungen der Hornhaut, nicht-entzündlich und progredient verlaufend [27, 41]. Da es sich hierbei um eine genetisch bedingte Veränderung handelt, wird eine familiäre Häufung beobachtet [26, 27]. Frauen sind häufiger betroffen als Männer [27].

Die Veränderungen beginnen meist zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr und zeichnen sich durch eine kegelförmige Vorwölbung der Hornhautmitte, einhergehend mit Verdünnung und Trübung derselbigen aus [26]. Ursächlich hierbei scheint eine Schwäche des Hornhautkollagens zu sein [26].

Ein Keratokonius wird häufig auch in Zusammenhang mit einer Trisomie 21 festgestellt, kann jedoch auch mit einer atopischen Dermatitis oder anderen Störungen des Bindegewebes wie z. B. dem Marfan-Syndrom assoziiert sein [26, 27].

Aufgrund der unregelmäßigen, schubweise fortschreitenden Vorwölbung der Hornhaut kommt es meist zu einem beidseitigen irregulären myopen Astigmatismus [26, 27], der zu

Anfang noch durch formstabile Kontaktlinsen ausgeglichen werden kann [26]. In fortgeschrittenen Stadien jedoch ist eine Keratoplastik indiziert [26]. Bleibt der Keratokonius längere Zeit unbehandelt, kann es selten durch Dehnungs- und Scherkräfte zu einem Einreißen der Descemet-Membran und somit zu einer plötzlichen Quellung der Hornhaut kommen. Dies wird

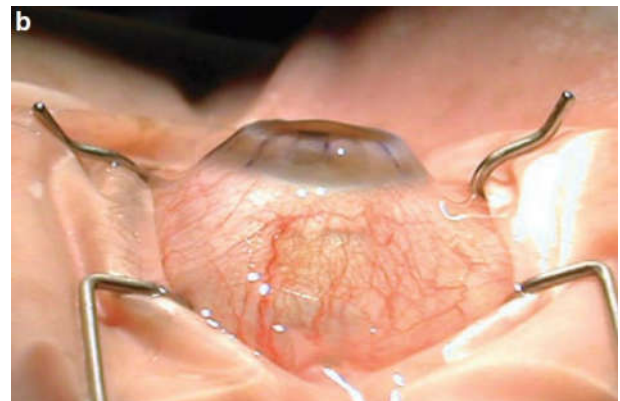


Abb. 6: Keratokonius kurz nach pKP [2]

als „akuter Keratokonus“ bezeichnet und wird mit einer Inzidenz von ca. 11% angegeben [21, 27].

1.3.2 Fuchssche Endotheldystrophie

Der Begriff der Hornhautdystrophie wird definiert als eine Stoffwechselstörung der Hornhaut, „die zu grundsätzlich *bilateralen*, nicht vaskularisierten Trübungen der verschiedenen Hornhautschichten“ führt [27].

Zu den Hornhautdystrophien zählen insgesamt eher seltenere hereditäre Störungen des Hornhaut-Stoffwechsels, die sich in der Regel in der ersten oder zweiten Lebensdekade manifestieren [26, 27].

Die Fuchssche Hornhautdystrophie ist die häufigste aller Hornhautdystrophien, sie wird zu den endothelialen Dystrophien gezählt [27]. Manifest wird sie meist in der vierten bis fünften Lebensdekade, Frauen sind häufiger betroffen als Männer [27, 45].

Diese hereditäre (autosomal dominant vererbte) Funktionsstörung des Hornhautendothels unbekannter Ätiologie schreitet häufig über einen Zeitraum von 20 Jahren oder mehr in verschiedenen Stadien voran [45, 46]. Gerade bei Patienten im fortgeschrittenen Alter ist es dem Endothel aufgrund zugrunde gegangener Zellen nicht mehr möglich, seiner Entquellungsfunktion nachzukommen. Die Hornhaut wird daher nicht mehr ordnungsgemäß entwässert und quillt [26].

Aus einer anfänglichen asymptomatischen *Cornea guttata* mit zentralen Verdickungen und drusenartigen Veränderungen der Descemet-Membran entstehen so im Verlauf Stroma- und Epithelödeme, einhergehend mit Lichtempfindlichkeit und herabgesetztem Visus [21, 45, 46]. In fortgeschrittenen Stadien kann es zu einer blasenförmigen Abhebung des Hornhaut-Epithels kommen, was gemeinhin als *Keratitis bullosa* bezeichnet wird [26]. Das Aufplatzen der sich bildenden intra- oder subepithelialen Blasen verursacht starke Schmerzen und korneale Erosionen [45, 46]. In einem letzten Schritt kommt es schließlich zur fibrotischen Umwandlung des Hornhautstromas einhergehend mit Transparenzverlust der Hornhaut [45, 46]. Therapie der Wahl ist letztendlich eine Keratoplastik [27].

1.3.3 Hornhautstroma-Dystrophien

Nach Form der Trübung unterscheidet man bei einer stromalen Dystrophie zwischen bröckelig granulären (gekennzeichnet durch Hyalinablagerungen), gittrigen (Ablagerungen von Amyloid), sowie fleckförmig makulären (Ablagerungen saurer Mukopolysaccharide) Ausprä-

gungen [26, 27]. Häufig gehen sie vom Epithel aus und wandern im Folgenden in die Tiefe. Die Stoffwechselstörungen verursachen eine allmählich fortschreitende Hornhaut-Trübung, wodurch aufgrund der zunehmenden Visus-Verschlechterung eine Keratoplastik notwendig werden kann [26, 27].

1.3.4 Infektiöse Keratitis

Die Hornhaut an sich besitzt diverse Abwehrmechanismen, um sich trotz ständigen mikrobiellen Kontaktes vor einer Infektion schützen zu können. Diese sind z. B. die antimikrobielle Wirkung der Tränenflüssigkeit durch Lysozyme, der reflektorische Lidschluss, die durch das hydrophobe Epithel entstehende Diffusionsbarriere und einige mehr [27]. Durch ein intaktes Hornhautepithel ist es Keimen nicht möglich einzudringen (Ausnahmen bilden hier Gonokokken sowie Diphtheriebakterien) [26, 27].

Wenn diese Abwehrmechanismen durch bestehende oberflächliche Verletzungen oder Epitheldefekte durchbrochen werden, so können Keime in das bradytrophe Gewebe der Hornhaut eindringen und eine jeweils erregerspezifische Keratitis hervorrufen [27]. Eine häufige Ursache bei jungen Patienten sind kontaminierte oder zu lang getragene Kontaktlinsen [26].

Das Spektrum dieser Keime reicht von Bakterien (mehr als 90% aller Keratitiden sind bakteriellen Ursprungs) über Viren (z. B. Herpes-Keratitis durch Herpes-simplex-Viren) und Pilze bis hin zu Protozoen (Akanthamöben-Keratitis) [26, 27]. Bei Eindringen der Erreger über Hornhautläsionen in das Hornhautstroma kommt es durch immunologische Prozesse zu Trübungen und Infiltraten, eventuell einhergehend mit einer Eiteransammlung in der Vorderkammer (Hypopyon) [27]. Infolgedessen kann es bei weiter fortschreitender Infektion zur Einschmelzung des Hornhautstromas bis hin zur Descemetozelen-Bildung kommen (zur Definition einer Descemetozele siehe nachfolgendes Kapitel) [27]. Bei Perforation der Descemet-Membran entsteht ein sogenanntes perforiertes Ulkus mit Abfließen des Kammerwassers aus der Vorderkammer. Eine sofortig durchgeführte Notfall-Keratoplastik (Keratoplastik à chaud) ist hier indiziert [27]. Diese sehr rasch fortschreitende und gefährlichste Verlaufsform des meist bakteriell verursachten Ulkus wird auch als *Ulkus serpens* (kriechendes Ulkus) bezeichnet [26, 27].

1.3.5 Nicht-infektiöse Ulzera / Descemetozele

Als Hornhautulkus wird eine Hornhautläsion bezeichnet, welche die Bowman-Membran überschreitet [26]. Eine Abheilung geht mit Narbenbildung einher.

Sterile Ulzera entstehen z. B. bei folgenden Erkrankungen: Als rheumatisches Hornhautulkus im Rahmen einer Grunderkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis, bei mechanischer Reizung, verursacht z. B. durch ein Entropium mit Trichiasis (Einwärtsdrehung des Lidrandes mit Scheuern der Wimpern auf dem Augapfel), bei Keratokonjunktivitis sicca („trockenes Auge“), Keratitis neuroparalytica (Lähmung des ersten Trigeminusastes) oder im Rahmen einer Keratitis e lagophthalmo mit Fazialisparese [26, 27]. Das Ulkus Mooren ist eine autoimmunologisch bedingte, ebenfalls nichtinfektiöse Ulzeration der peripheren Hornhaut [26]. Auch bei Systemerkrankungen wie Kollagenosen (Sjögren-Syndrom) oder anderen Autoimmunerkrankungen lassen sich sterile Hornhautulzera finden, so z. B. im Rahmen einer Wegener-Granulomatose, eines Lupus erythematoses, einer Periarteriitis nodosa und vielen mehr [47]. Reicht ein Substanzdefekt der Hornhaut bis zur Descemet-Membran (die sich dann als letzte intakte Schicht durch ihre enorme Elastizität nach aussen hervorwölbt), so wird dies als Descemetozele bezeichnet [26, 27]. Wenn auch diese Membran einsmilzt bzw. reißt, so kommt es zu einem perforierten Ulkus mit Abfluss von Kammerwasser – ein ophthalmologischer Notfall, der einer sofortigen Keratoplastik à chaud bedarf [26, 27].

1.3.6 Bullöse Keratopathie

Die bullöse Keratopathie ist definiert als „Hornhauteintrübung mit blasiger Abhebung des Epithels infolge eines Funktionsverlustes der Endothelzellen“ [27]. Sie ist eine der häufigsten Indikationen zur Hornhauttransplantation [27].

Eine wie auch immer verursachte Endothelschädigung bzw. ein Endothelzellverlust – sei es durch Trauma, Entzündung, operativen Eingriff, genetisch bedingter Veranlagung (z. B. bei Fuchsscher Endotheldystrophie) oder Glaukom-Erkrankung – führt dazu, dass die Endothelzellschicht ihrer Entquellungsfunktion nicht mehr ordnungsgemäß nachkommen kann. Die Folge ist eine Hydratation der Hornhaut, d. h. ein Eindringen von Kammerwasser aus der Vorderkammer in die Hornhaut [27]. Es kommt zu einer Quellung der Hornhaut mit daraus resultierendem Stromaödem und bullöser Abhebung des kornealen Epithels. Man spricht hierbei auch von einer Endothel-Epithel-Dekompensation [27].

1.3.7 Verätzung

Verätzungen gehören zu den gefährlichsten Notfällen in der Ophthalmologie, wobei Verätzungen durch Laugen generell gefährlicher sind als Säureverätzungen [26]. Auslöser sind meist Stoffe oder Chemikalien wie ungelöschter oder gelöschter Kalk, Putzmittel, Abflussreiniger, Essigsäure u.v.a. [26].

Laugen verursachen eine Kolliquationsnekrose, welche häufig auch die Bindehaut mitbetrifft und somit die Stammzellen des Limbus zerstört [26]. Säureverletzungen erzeugen eine Koagulationsnekrose. Aufgrund einer Art Barriere-Bildung, welche das tiefere Eindringen der Säure verhindert, sind sie im Allgemeinen weniger gefährlich als Laugen-Verätzungen desselben Grades [26]. Leichte Verätzungen führen eventuell lediglich zu einer Ablösung des zentralen Hornhautepithels, wobei das Limbus-Epithel erhalten bleibt. Somit kann sich das Hornhautepithel weitgehend durch die Stammzellen am Limbus selbst regenerieren [26]. Schwerere Verätzungen jedoch schädigen auch das Epithel der Bindehaut sowie die Limbusstammzellen [26]. Während der Heilungsphase überwächst dann das Epithel der Bindehaut die natürliche Grenze des Limbus (Bindehaut-Pannus) und lässt so die Hornhaut eintrüben [26]. Verätzungen schwersten Grades zeigen bereits zu Beginn eine nekrotisch geschrumpfte Bindehaut sowie eine dichte, weiß getrübe Hornhaut (sogenanntes „gekochtes Fischauge“) [26]. Die Folgen bzw. Sekundärschäden einer solch schweren Verletzung können eventuell Linsentrübung, Sekundärglaukom und letztendlich die vollständige Erblindung sein [26].

1.4 Verschiedene Arten der Keratoplastik

Die perforierende Keratoplastik (pKP) stellt seit über einem halben Jahrhundert die vorherrschende Technik der Transplantation dar, welche auch heute ca. 85-90% aller Hornhauttransplantationen in Deutschland ausmacht und somit immer noch als gut bewährter „Goldstandard“ angesehen wird [5]. Mittlerweile haben sich jedoch auch andere, sogenannte „lamelläre“ oder „lamellierende“ Verfahren entwickelt und etabliert. Hierbei wird im Wesentlichen zwischen anterioren und posterioren lamellären Verfahren unterschieden. Die verschiedenen Techniken sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

1.4.1 Perforierende Keratoplastik

Bei einer perforierenden oder auch penetrierenden Keratoplastik (pKP) wird ein alle fünf Hornhautschichten umfassendes Transplantat (Tx) variablen Durchmessers dem Empfänger in ein sog. Empfängerbett entsprechender Größe eingesetzt (Abb. 7: B) [27]. Hornhautepithel, Bowman-Membran, Hornhautstroma, Descemet-Membran sowie Hornhautendothel werden somit charakteristischerweise gemeinsam verpflanzt [45].

Die Trepanation der Spender- als auch Empfängerhornhaut kann durch diverse Trepanationssysteme (handgeführt, motorgetrieben oder Excimerlaser), entweder von endothelial oder von epithelial her, erfolgen. Meistens wird die Spenderhornhaut unter Zuhilfenahme mechanischer Trepane von einer ca. 16 mm großen Korneoskleralscheibe (welche von der Hornhautbank bereitgestellt wird) von der *endothelialen* Seite her gestanzt [9, 48, 49]. Vorteile einer Trepanation von endothelial sind glatte und gleichmäßige Schnittkanten sowie eine relativ geringe Schädigung des benachbarten Endothels [50]. Nachteilig ist der Effekt der „gegensätzlichen Unterschneidung“ [49], welcher durch eine Abweichung der Schnittrichtung nach aussen dazu führt, dass der endotheliale Durchmesser der Spenderhornhaut geringer ist als der epitheliale [49, 50].

Mittlerweile ist es durch die Verwendung sogenannter „künstlicher Vorderkammern“ auch möglich, die Spendertrepanation von epithelial her durchzuführen, also in derselben Richtung wie die Empfängertrepanation (welche natürlicherweise ebenfalls von epithelial her durchgeführt werden muss) [9, 49, 51]. Die Trepanation von epithelial kann mittels eines Hand- oder Motortrepans oder des „Geführten Trepan Systems“ (GTS) nach Krumeich erfolgen [49, 52]. Als Alternative zu den mechanischen Trepanationssystemen steht für eine Spendertrepanation von der epithelialen Seite heute auch die seit 1986 in Erlangen entwickelte Technik der

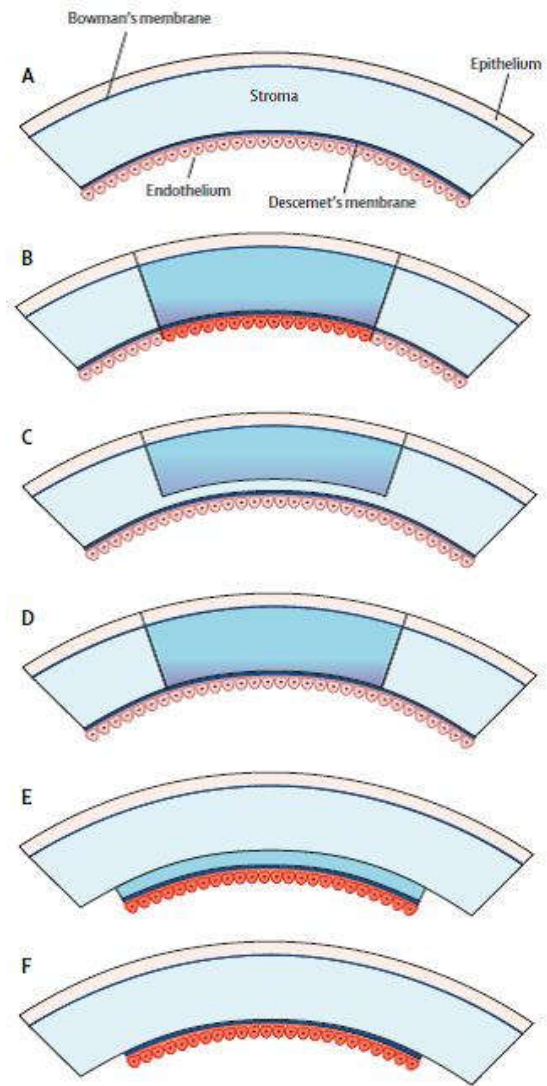


Abb. 7: Techniken der Keratoplastik [5]

nichtmechanischen, berührungsfreien Hornhauttrepanation [53] mittels eines Excimerlasers zur Verfügung [9, 49, 54]. Wesentliche Vorteile des Trepanierens mittels Laser bestehen u. a. in der Vermeidung mechanischer Distorsionen [9], einer Minimierung horizontaler Torsionen dank sogenannter acht „Orientierungszähnchen“ am Rande des Transplantats [49, 55] sowie in einer geringeren vertikalen Transplantatverkipfung [49, 56].

Für die Trepanation des Empfängerbetts können zum Beispiel das GTS nach Krumeich, ein Hand-Trepan, oder auch der Hessburg-Barron-Trepan genutzt werden, um nur wenige Möglichkeiten unter vielen zu nennen. Generell kann für die Trepanation ein Lidsperrer, in der Regel sollte ein Viskoelastikum verwendet werden, um die Vorderkammer zu stabilisieren [9].

Bei der Trepanation des Empfängerbetts verursachen die Trepan-Systeme durch das „Ausstanzen“ der Hornhaut Öffnungen, die im Durchmesser tendenziell größer als der eigentlich verwendete Trepan-Durchmesser sind [9]. Bei Präparation der Spenderhornhaut von endothelial her ist der Durchmesser des Transplantats insgesamt kleiner als die Trepangröße [49]. Aus diesem Grund wird der Transplantatdurchmesser im Durchschnitt 0,25-0,50 mm größer gewählt als das Empfängerbett [9, 57, 58]. Dies dient zum einen dazu, eine Abflachung des Transplantats zu verhindern [9], zum anderen möchte man eine Verengung des Kammerwinkels mit Gefahr des sich entwickelnden Sekundärglaukoms vermeiden [59, 60]. Da sich eine größere Transplantatdimension günstig auf die generelle optische Qualität auswirkt, gleichzeitig jedoch aufgrund der Nähe zum Limbus eine immunologische Abstoßungsreaktion wahrscheinlicher macht, gilt bei der Auswahl der Transplantatgröße das Prinzip „so groß wie möglich, jedoch so klein wie nötig“ [9].

Bezüglich der Nahttechnik wird das Transplantat in Normalfall zuerst durch Anbringung von

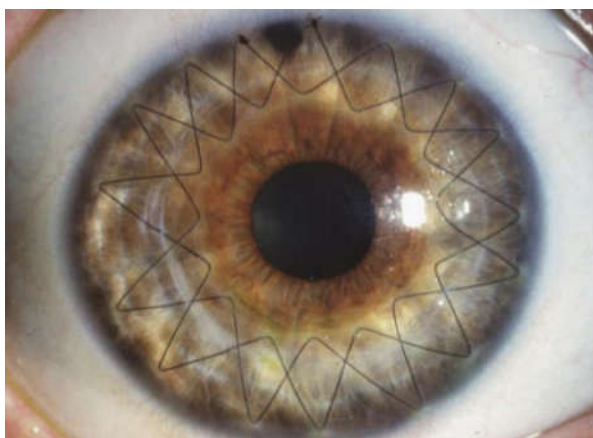


Abb. 8: Keratoplastik mit doppelläufiger Kreuzstichnaht nach Hoffmann [26]

vier bis acht Situationsnähten fixiert. Anschließend wird (bei intakter Bowman-Membran) meist die Naht nach Hoffmann angewendet, eine 16-stichige, doppelt-diagonal fortlaufende Kreuzstichnaht (Abb. 8). Seltener werden einzeln fortlaufende Nähte bzw. bei komplizierteren Situationen auch Einzelknopfnähte verwendet [9, 26, 61]. Als Nahtmaterial wird meist monofiles Nylon der Stärken 10.0 oder 11.0 verwendet [62].

Die definitive Entfernung der Fäden sollte im Normalfall nach frühestens einem Jahr erfolgen [26, 63].

Die pKP ist mit ca. 4.000 Eingriffen pro Jahr in Deutschland die häufigste Transplantation überhaupt [21]. Indikationen für eine pKP sind meist Hornhauterkrankungen, die das gesamte Hornhautstroma betreffen, so wie Narben, Dystrophien und Degenerationen, aber auch Wölbungsanomalien wie der Keratokonus. Wird die Verpflanzung im Rahmen eines Notfalleingriffes vollzogen, handelt es sich um eine sogenannte Keratoplastik *à chaud* [27].

Der Begriff der „Keratoplastik *à chaud*“ wurde ursprünglich im Jahre 1950 von Franceschetti und Doret eingeführt und bezeichnet definitionsgemäß eine Hornhautübertragung, die bei schweren und akut entzündlichen Erkrankungen der Hornhaut mit drohender oder bereits erfolgter Perforation durchgeführt wird [64].

1.4.2 Lamelläre Keratoplastik

Dank technischer Innovationen ist es mittlerweile möglich geworden, statt der gesamten Hornhaut lediglich die wirklich betroffenen, sprich erkrankten Teile der Hornhaut zu ersetzen [45].

Kennzeichen einer lamellären Keratoplastik ist somit, dass im Gegensatz zur pKP nicht die Hornhaut im gesamten Umfang, sondern nur eine oder mehrere spezielle Schichten transplantiert werden [27]. Man unterscheidet hierbei eine anteriore und tiefe anteriore von einer posterioren lamellären Keratoplastik [27].

Die erste lamelläre Keratoplastik wurde von Arthur von Hippel im Jahre 1878 schriftlich dokumentiert. Er führte sie mit teilweisem Erfolg zum ersten Mal 1886 unter Verwendung von Kaninchen-Hornhaut durch [2, 8].

Anteriore lamelläre Keratoplastik

Unter einer anterioren lamellären Keratoplastik (ALK) versteht man eine Übertragung lediglich der vorderen Hornhautschichten *exklusive* der Descemet-Membran, dem Endothel sowie einem schmalen Rest des Empfänger-Stromas (Abb. 7: C) [26]. Voraussetzung für die Durchführung dieser Technik sind dementsprechend ein gesundes, funktionsfähiges Endothel sowie eine intakte Descemet-Membran auf Seiten des Empfängers [26, 27].

Als Indikation für ein solches Verfahren sind Trübungen und Narben des oberflächlichen Hornhautstromas, aber auch ein Keratokonus oder stromale Hornhautdystrophien in Erwägung zu ziehen [26, 27]. Ein großer Vorteil liegt hierbei in der Erhaltung des patienteneigenen

Endothels [8], wodurch ein Transplantatversagen aufgrund von Endothelzellverlust vermieden werden soll [5].

Tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik

Nur Endothel und Descemet-Membran des Empfängers bleiben bei dieser Technik erhalten, das Stroma und die darüber liegenden Schichten werden komplett transplantiert (*deep anterior lamellar keratoplasty* – DALK) (Abb. 7: D) [27]. Diese Form der Keratoplastik eignet sich zum Beispiel für tief in das Stromagewebe hineinreichende Trübungen und Narben. Voraussetzung hierfür ist ebenfalls, dass das Endothel des Empfängers intakt ist [27]. Ein Vorteil dieser Technik besteht darin, dass ein Aufeinandertreffen von Spender- und Empfänger-Stroma und somit die Bildung einer unebenen Grenzfläche vermieden wird [5]. Allerdings stellt diese Operationstechnik aufgrund der technischen Schwierigkeiten, die ein Separieren der Descemet-Membran vom darüber liegenden Stroma mit sich bringt, nach wie vor eine Herausforderung für ophthalmologische Chirurgen dar. In 4-39% der Fälle kommt es intraoperativ zu einer Perforation der Descemet-Membran, in bis zu 30% der Fälle ist deswegen der Umstieg auf eine perforierende Keratoplastik indiziert [5, 8, 65, 66].

Posteriore lamelläre Keratoplastik

Die hintere, endotheliale, oder auch posteriore lamelläre Keratoplastik wurde zum ersten Mal von Melles im Jahr 1999 beschrieben [8], die Idee dazu hatte allerdings schon Tillett im Jahre 1956 [45, 67]. Hierbei werden nur die hinteren Anteile der Hornhaut verpflanzt, während die oberflächlichen Strukturen des Empfängers erhalten bleiben [27]. Diese Form der Keratoplastik eignet sich somit für Erkrankungen bzw. Insuffizienzen des tiefer liegenden Hornhautendothels, zum Beispiel im Rahmen einer Fuchsschen Endotheldystrophie (Fuchssche ED) oder einer pseudophaken Endothel-Epithel-Dekompensation bzw. bullösen Keratopathie (BK) [27].

Die zwei grundsätzlichen Techniken der posterioren lamellären Keratoplastik werden mit den Akronymen DSAEK (*Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty*) sowie DMEK (*Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*) abgekürzt [45].

Ein wichtiger Schritt innerhalb dieser Transplantationstechnik war die Entwicklung eines Verfahrens mit dem Namen „Descemetorhexis“. Hierbei werden beim Empfänger – in Vorbereitung auf eine DSAEK oder DMEK – innerhalb eines geschlossenen Systems selektiv lediglich Descemet-Membran sowie Endothel (ohne Anteile des hinteren Hornhautstromas) ent-

fernt. Durch die hierbei erzeugte weitgehend glatte Oberfläche für das Transplantat können bessere visuelle Ergebnisse erzielt werden [45, 68].

DSAEK. Das lamelläre Transplantat – bestehend aus einer dünnen hinteren Stromaschicht, Descemet-Membran und Endothel – wird zuerst entweder manuell (DSEK) oder mittels Mikrokeratom (DSAEK) in einer künstlichen Vorderkammer aus der Spenderhornhaut gewonnen. Die so präparierte Lamelle wird anschließend in einem geschlossenen Operationssystem in die Vorderkammer des Empfängers eingebracht, wo sie sich entfaltet und mittels einer langsam expandierenden Luftblase nahtlos an die Wirtshornhaut rückwärtig adaptiert wird (Abb. 7: E) [45].

DMEK. Die DMEK ist im Grunde eine Weiterentwicklung der DSAEK und beschreibt eine selektive Transplantation ausschließlich von Descemet-Membran und Endothel, ohne Anteile des hinteren Stromas [45, 69]. Das Transplantat wird manuell vom korneoskleralen Spendergewebe abpräpariert [45, 70]. Es wird dann nach vollzogener Descemetorhexis am Empfänger über einen Zugang in die Vorderkammer eingebracht und mithilfe von Luftblasen an die rückwärtige Empfängerhornhaut adaptiert, so dass schließlich der anatomische Ursprungszustand wiederhergestellt ist (Abb. 7: F) [45].

Vorteile dieser Techniken bestehen im relativ geringen operativen Trauma, der nahegehenden Nahtfreiheit, sowie der schnelleren und refraktionsneutralen Visusrehabilitation. Sie erfordern allerdings viel Geschick sowie Geduld seitens des Operators [5, 8, 45]. Eine der Hauptkomplikationen besteht in der postoperativen Dislokation des Transplantats, welche je nach Erfahrung des Operators mit einer Häufigkeit von 4% bis 50% auftritt [5, 71].

1.5 Die Hornhautbank

Schon früh entwickelten Menschen Ansätze darüber, wie Hornhäute bis zu ihrer Transplantation konserviert werden könnten. Magitot z. B. schaffte es im Jahre 1912, eine Hornhaut 8 Tage in 5 °C kaltem hämolysiertem Blut zu lagern, bevor er sie erfolgreich transplantieren konnte [18, 72]. Mit der späteren erfolgreichen Verwendung postmortalen Gewebes durch die Erungenschaften Filatovs war das Prinzip der Hornhautbank begründet [16-18]. Filatov dokumentierte bereits 1935 die erfolgreiche Lagerung ganzer Bulbi in Glasgefäßen, gekühlt bei 4 °C, für einen Zeitraum von 20-56 Stunden [17, 73]. Im Grunde kam dies bereits dem Verfahren der „feuchten Kammer“ gleich, welche im Kapitel 1.5.3 „Transplantatkonservierung“ beschrieben wird [73].

Anfangs waren Lagerungstechniken denkbar simpel und Qualitätsmanagement nicht wirklich ein Thema von Belang. Erst als Stocker in den 50er Jahren die Wichtigkeit einer vitalen Endothelzellschicht für das klinische Outcome erkannte, widmeten sich neue Konservierungsstrategien im Besonderen dem Erhalt dieser Hornhautschicht [18, 74].

Mehrere tausend Keratoplastiken werden in Deutschland pro Jahr vorgenommen – die Transplantation von Hornhäuten ist mittlerweile zu einer Standardoperation geworden. Um eine ausreichende Versorgung der betroffenen Patienten mit Spendergewebe gewährleisten zu können, wurden Hornhautbanken eingerichtet. Diese stellen seit ca. 1980 die Verfügbarkeit transplantierbarer Spenderhornhäute sicher [75]. Die erste deutsche Hornhautbank wurde 1981 durch Böhnke in Hamburg eröffnet [76]. Hornhautbanken unterliegen im Grunde denselben Verpflichtungen und Rahmenbedingungen wie Transplantationszentren parenchymatöser Organe [75]. Jede dieser Institutionen ist verpflichtet, nach den Vorgaben eines dokumentierten Qualitätsmanagementsystems zu handeln und dieses auf dem neuesten Stand zu halten [77].

Die Kosten für die Herstellung und Kultivierung einer transplantierbaren Hornhaut in der Hornhautbank belaufen sich in Deutschland derzeit auf ca. 1.950 Euro pro Transplantat [78].

1.5.1 Transplantatgewinnung und Spendereignung

Zirm, der im Jahre 1905 die erste erfolgreiche homologe Hornhauttransplantation durchführte, verwendete damals homologes Gewebe von noch lebenden Spendern. Mehr als 100 Jahre später wird das Transplantationsmaterial ausschließlich von bereits verstorbenen Multiorgan-Spendern oder herzkreislauftoten Gewebespendern gewonnen.

Unabdingbare Voraussetzung für eine Entnahme des Gewebes ist – neben der medizinisch festgestellten Eignung des Spenders – die dokumentierte und erklärte Bereitschaft des Spenders bzw. die Zustimmung seiner Angehörigen oder entscheidungsberechtigter Personen zur Spende [75]. Die Möglichkeit zur Hornhautspende kann neben anderen – vielleicht eher im Bewusstsein der Menschen verankerten – Organen wie Niere, Herz oder Lunge im Organ- und Gewebespende-Ausweis vermerkt werden [26]. Ist die Einwilligung des Spenders zur Gewebespende nicht durch einen Hinweis im Organspende-Ausweis vermerkt, so muss sie durch eine hierzu befugte Person mittels Befragung des nächststehenden Angehörigen, welcher im Stande ist, den mutmaßlichen Willen des Verstorbenen zu äußern, eingeholt und schriftlich dokumentiert werden.[77].

Die Transplantatgewinnung durch Enukleation muss heutzutage innerhalb von maximal 72 Stunden nach Eintreten des Todes erfolgt sein (dies gilt für organkultivierte Hornhäute. Im Falle einer Kurzzeitkonservierung liegt der maximale Zeitraum bei 16 Stunden) [77]. Gleichzeitig mit der Entnahme des gesamten Bulbus wird auch eine Blutprobe des Spenders entnommen. Denn ob ein Transplantat schlussendlich auch wirklich verwendet werden darf, hängt unter anderem auch von der Eignung des Spenders und somit von Todesursache und Grunderkrankungen desselbigen ab.

Kontraindikationen und somit Grund für einen Ausschluss von der Spende wären zum Beispiel ein postmortales Zeitintervall von über 72 h, eine unbekannte Todesursache, eine Erkrankung unbekannter Ätiologie in der Vorgeschichte, Fäulnis der Leiche, ein Tötungsdelikt, zentralnervöse Erkrankungen unklarer Genese (z. B. Multiple Sklerose), das Risiko der Krankheitsübertragung durch Prionen (z. B. bei Creutzfeld-Jakob), aktive systemische Infektionen (z. B. Malaria oder Toxoplasmose), eine nachgewiesene oder anamnestisch erhobene HIV-, Hepatitis B- oder C-Infektion und noch viele weitere [40, 75, 77].

Von jedem Spender wird eine eingehende Untersuchung auf Infektionsmarker gefordert, obligat aber sind Laboruntersuchungen bezüglich HIV, Hepatitis B und C sowie bezüglich einer Infektion mit *Treponema pallidum* durchzuführen [77]. Die Zeitspanne zwischen Todeseintritt des Spenders, definiert als Herzkreislauf-Stillstand bzw. „Perfusions-Stopp“, und Blutentnahme, darf ein Zeitfenster von 24 Stunden nicht überschreiten.

Das Spendervollblut wird am Tag der Entnahme in ein serologisches Labor geschickt und dort mittels serologischer Testverfahren auf HIV-Antikörper, Hepatitis-B-Virus-Antigen, Hepatitis-C-Virus-Antikörper sowie -RNA und Lues-Antikörper hin untersucht [75]

Als Spender geeignet sind all diejenigen Verstorbenen, bei denen nach Ausschluss aller Kontraindikationen für eine Gewebespende augenscheinlich eine normale Hornhautmorphologie zu erkennen und bei denen ein funktionsfähiges Hornhautendothel zu erwarten ist [75].

Vor der Entnahme wird Bulbus und Hornhaut unter Berücksichtigung morphologischer Kriterien auf die Transplantationsfähigkeit Letzterer hin untersucht [75]. Die Entnahme erfolgt unter sterilen Bedingungen (analog einem ophthalmochirurgischen Eingriff am lebenden Patienten) durch einen hierfür ausgebildeten Augenarzt unter Verantwortung des ärztlichen Leiters der Hornhautbank [75, 77].

Die entnommenen Bulbi werden aus Gründen der Ästhetik durch Prothesen ersetzt, so dass die größtmögliche Ähnlichkeit mit der ursprünglichen anatomischen Gesichtsform wieder hergestellt ist [75, 77].

Der Transport des gewonnenen Gewebes vom Entnahmeort zur Hornhautbank erfolgt unter aseptischen Bedingungen gekühlt (1-10 °C) in einer sogenannten „feuchten Kammer“ (siehe Kapitel 1.5.3 „Transplantatkonservierung“) in steriler, physiologischer Elektrolytlösung, oder in einem vergleichbaren Transport- bzw. Entquellungsmedium [75, 77].

1.5.2 Transplantatuntersuchung

Nach erfolgter Eukleierung werden die Transplantate einer makroskopischen sowie biomikroskopischen Eingangsbeurteilung unterzogen, primär zur Prüfung der Qualität der Hornhaut-Transparenz sowie der Endothel-Morphologie [75]. Das in der jeweiligen Hornhautbank eingetroffene Gewebe muss – um ein Kontaminationsrisiko für andere Gewebe auszuschließen – solange in Quarantäne aufbewahrt werden, bis eine Eingangsuntersuchung des betroffenen Gewebes samt beigefügter Unterlagen stattgefunden hat [77]. Sämtliche Materialien und Oberflächen, die mit der Hornhaut im Rahmen von Untersuchung und Lagerung in Kontakt kommen, müssen stets steril sein [77].

Mittels Spaltlampe werden die Transplantate auf sichtbare, pathologische Veränderungen hin überprüft [77]. Die Hornhäute werden unter anderem auf Epithelbeschaffenheit, Hornhautnarben, Stroma-Trübungen sowie Stroma-Defekte hin untersucht, das Endothel wird mittels Spiegel- und Phasenkontrastmikroskop evaluiert. Als Ausschlusskriterien, welche ein Verwerfen der Hornhaut zur Folge haben, gelten optisch relevante, zentral liegende Stromatrübungen oder -veränderungen (z. B Narben), Stromaveränderungen infektiöser Genese, Guttae der Endothelzellschicht oder eine sich ablösende Descemet-Membran. Auch ein ausgeprägter Pleomorphismus (unterschiedliches Erscheinungsbild verschiedener Zellen) oder Polymegatismus (unterschiedliche Zellgrößen) der Endothelzellen führt zum Verwerfen der Hornhaut [77]. Das Hornhautendothel wird alle 5-7 Tage erneut mittels Photodokumentation und Endothelzellzählung unter Zuhilfenahme des inversen Phasenkontrastmikroskops beurteilt. Im Laufe der Konservierungsphase sollte die Endothelzellzahl der jeweiligen Hornhaut um nicht mehr als maximal 20% abnehmen. Das Kulturmedium wird ebenfalls alle 5-7 Tage gewechselt. Dabei wird zum Ausschluss einer etwaigen Kontamination eine Sterilprobe von 3 ml aus dem Kulturmedium entnommen und einer mikrobiologischen Untersuchung unterzogen.

1.5.3 Transplantatkonservierung

Die Spenderhornhäute müssen generell bei Temperaturen und unter Bedingungen gelagert werden, die ihre Merkmale und biologischen Funktionen vollständig erhalten [77]. Zur Lagerung des gespendeten Hornhautgewebes existieren im Prinzip zwei Systeme: die kalte und die warme Lagerung respektive Organkultur [18, 79, 80].

Die kalte oder auch hypothermische Lagerung erfolgt bei 2-6 °C, erfordert relativ wenig Aufwand und erlaubt eine Aufbewahrung der Hornhäute bis zu 7-10 Tagen [80]. Sie erfolgt hauptsächlich in Optisol-Medium [79].

Die Organkultur ist die weitaus aufwändigere und kostenintensivere Methode, ermöglicht aber eine Lagerung des Gewebes bei physiologischen Temperaturen von 30-38 °C bis zu vier Wochen [80]. Sie erfolgt meist in einem modifizierten *minimal essential medium* (MEM) [79].

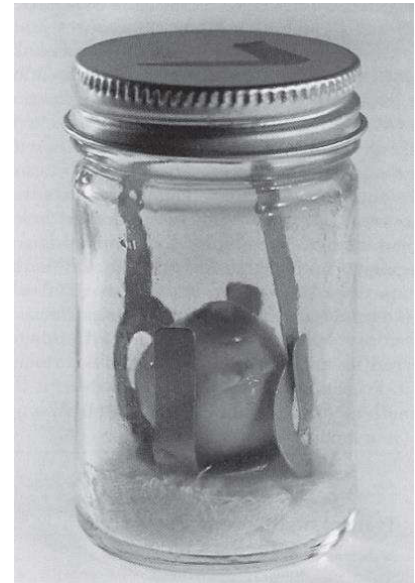


Abb. 9: Feuchte Kammer [18]

Früher erfolgte die Lagerung der gesamten Bulbi in sogenannten „Feuchten Kammern“ bei 2-6 °C. Die „Feuchte Kammer“ (Abb. 9) ist ein Lagerungsverfahren, das 1935 von Filatov erstmals eingeführt wurde und in welchem das Spendergewebe von einigen Stunden bis zu wenigen Tagen aufbewahrt werden kann. Heute ist dies eine generell akzeptierte Methode für den Transport des Bulbus, z. B. vom Entnahmeort bis zur Hornhautbank [17, 18, 75, 80].

In der Hornhautbank gelagert wird heutzutage nicht der gesamte Bulbus, sondern lediglich der



Abb. 10: Präparation korneoskleraler Ring [18]

präparierte korneosklerale Ring (Abb. 10).

Die Präparation des Bulbus erfolgt unter sterilen Bedingungen mittels Non-Touch-Technik. Die Hornhaut des Spenders wird mittels eines 15 mm Trepanns mitsamt eines zirkumferenten, gleichmäßigen Sklera-Streifens von ca. 5 mm Breite entnommen und im Hornhaut-Halter (Böhnke-Halter) positioniert. Dieser korneosklerale Ring wird dann in einem entsprechenden Kultur-

medium aufbewahrt [77].

Für die Konservierung der Spenderhornhaut existieren wie bereits erwähnt zwei vorherrschende Verfahren: die 1974 von McCarey und Kaufmann entwickelte hypothermische Kurzzeitmethode [81] sowie die Methode der Organkultur, eine Langzeit-Konservierung unter physiologischen Bedingungen, deren Anfänge bis in das Jahr 1976 zurückreichen [18, 80, 82, 83].

Auch wenn die Organkultur ihren Ursprung eigentlich in den Vereinigten Staaten von Amerika hatte, so ist sie heute am weitesten in Westeuropa verbreitet und dort auch Methode der Wahl [80, 82, 84].

Die amerikanischen Hornhautbanken praktizieren überwiegend eine Kurzzeitkultur von maximal 7 Tagen bei 4 °C in einem Gewebekulturmedium, dem neben Antibiotika primär kolloidosmotischen, also entquellende Substanzen wie Dextran oder Chondroitinsulfat zugesetzt sind [79, 80]. Das am häufigsten verwendete Medium ist Optisol GS (Bausch & Lomb, Irvine, California, USA), eine Zusammensetzung aus den Zellbasismedien TC 199 und MEM, angereichert mit einer Puffer-Lösung (HEPES-Puffer), Gentamicin als auch Streptomycin, 5% Dextran 40 und Chondroitinsulfat [73, 79]. Der primäre Vorteil dieses Konservierungssystems besteht in der sehr einfachen Handhabung [79]. Eine mikrobiologische Diagnostik des Kulturmediums muss im Rahmen der hypothermen Lagerung nicht durchgeführt werden (Ausnahme bildet hier eine makroskopisch sichtbare Trübung des Mediums) [77].

Die Technik der Organkultur dagegen ist relativ komplex, aufwändig und kostenintensiv. Das Spendergewebe wird in einem Inkubator bei 30-38 °C in einem Gewebekulturmedium (meist modifiziertes MEM) gelagert, welches mit fetalem Kälberserum, Antibiotika (z. B. Penicillin/Streptomycin), Antimykotika (z. B. Amphotericin B), sowie einer Pufferlösung zur Aufrechterhaltung eines pH-Wertes von 7,2-7,3 (HEPES-Puffer und Natriumbikarbonat) angereichert ist [77, 79, 80]. Da die Hornhaut während dieser Zeit der Kultivierung deutlich anschwillt, muss sie mindestens 24 Stunden vor Transplantation in ein Entquellungsmedium überführt werden, welches mit 5-8% Dextran 500 angereichert ist [80]. Die Lagerung der Hornhaut in ihrem Entquellungsmedium darf sechs Tage nicht überschreiten [75, 77].

Vorteile der Organkultur sind die längere Konservierungszeit von bis zu vier Wochen, die damit verbundene Möglichkeit der eventuellen Gewebetypisierung bzw. des HLA-Matchings sowie die durch die Dauer der Lagerung gegebene eingehendere mikrobiologische Untersu-

chung und Evaluation des Endothels [80]. Der antibiotische und antimykotische Schutz ist bei diesem Verfahren wesentlich größer [79]. Einen weiteren Vorteil der Organkultur stellt die Regeneration des Epithels dar, welche aufgrund der proliferationsfähigen, adulten Limbusstammzellen grundsätzlich möglich ist [85]. Nachteilig sind die entstehenden höheren Kosten durch qualifiziertes Personal, geeignete Örtlichkeiten sowie aufwendigeres Equipment wie z. B. Brutschränke, während die hypothermische Lagerung eine relativ einfache und kostengünstige Art der Konservierung darstellt [79, 80].

Eine weitere mögliche Variante der Gewebelagerung stellt die Kryokonservierung des Transplantats in flüssigem Stickstoff bei $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ dar [76] – eine Methode, die ursprünglich als Lösung des Lagerungsproblems der Hornhautbanken gehandelt wurde [18]. Transplantate sollten durch dieses Verfahren eingefroren und somit über Jahre hinweg haltbar gemacht werden. Auch eine zeitlich unbegrenzte Lagerung wurde diskutiert. Gründe, warum sich dieses Verfahren bis heute nicht durchsetzen konnte, sind der extrem hohe personelle und apparative Aufwand [18] sowie der sehr variable und somit schlecht kalkulierbare Endothelzellverlust aufgrund des Einfrier- und Auftauprozesses [76, 86].

1.5.4 Freigabe der Hornhaut

Vor Freigabe der Hornhaut zur Transplantation ist abschließend im entquollenen Zustand nochmals eine endothelmikroskopische Untersuchung zur Bewertung der voraussichtlichen Funktionsfähigkeit der Endothelzellschicht durchzuführen [75].

Eine Spenderhornhaut darf nur zur Transplantation freigegeben werden, wenn die zentrale Endothelzelldichte im Rahmen der Endprüfung mindestens 2000 Endothelzellen pro mm^2 misst [77]. Spenderhornhäute, deren Enduntersuchung eine Endothelzellzahl von weniger als 2000 Endothelzellen pro mm^2 ergab, können für nichtelektive Notfall-Keratoplastiken (Keratoplastik à chaud) Verwendung finden [77].

Der maximale Kultivierungszeitraum, nach der eine Hornhaut noch zur Transplantation freigegeben werden darf, beträgt 28 bzw. insgesamt maximal 34 Tage (inklusive der Lagerung im dextranhaltigen Entquellungsmedium, welche 6 Tage nicht überschreiten sollte) [77].

Bevor das Transplantat endgültig freigegeben wird, muss das Endprodukt nach Abschluss aller Herstellungs- und Prüfschritte nochmals durch den Leiter der Qualitätskontrolle bzw. eine autorisierte Person überprüft und das Ergebnis dokumentiert werden. Wichtig sind hierbei der Ausschluss bestehender Kontraindikationen bezüglich der Person des Spenders, negative mo-

lekularbiologische und serologische Spender-Diagnostik, negative mikrobiologische Untersuchung des Kulturmediums, der Ausschluss relevanter, pathologischer Veränderungen der Hornhaut sowie eine befriedigende Endothelzellmorphologie, -vitalität und -quantität [77].

Abschließend kann die ordnungsgemäße Herstellung bzw. Prüfung bestätigt werden und die Freigabe erfolgen.

Welche Empfänger welches Transplantat bekommen, hängt von einer zentralen Warteliste ab. Obwohl Wartezeit das Hauptkriterium für die Festlegung der Reihenfolge darstellt, haben Notfälle natürlich stets Vorrang und sind unabhängig von der Warteliste zu handhaben.

1.6 Das Transplantatversagen

Die Keratoplastik gilt gemeinhin immer noch als eine der erfolgreichsten Transplantationen in der Medizin. Dennoch stellt ein Versagen des transplantierten Gewebes nach wie vor das zentrale Problem dieses Eingriffs dar. Es wird in der Literatur definiert entweder als die Notwendigkeit einer Re-Keratoplastik, oder als unwiederbringlicher Verlust der zentralen Transplantat-Klarheit bzw. unwiderrufliche Eintrübung der zentralen Hornhaut mit Verschlechterung des Visus für mindestens drei aufeinanderfolgende Monate ohne Aussicht auf Verbesserung [87-92]. Die 5-Jahres-Transplantatversagensrate liegt zwischen 7% und 64% [42, 93-100]. Das Versagen eines Transplantats ist heutzutage eine der führenden Indikationen für eine penetrierende Keratoplastik [44, 101, 102]. Die *Eye Bank Association of America* registrierte einen Anstieg an Re-Keratoplastiken von 6,9% auf 11,3% zwischen 1992 und 1997 [101]. Ein Transplantatversagen bildete den primären Endpunkt dieser Studie.

Die Gründe für ein Transplantatversagen können sehr vielfältig sein. Mögliche Ursachen sind Infektionen, Traumen, intraokularer Druckanstieg, immunologische Abstoßung des Transplantats, postoperativer Endothelzellverlust und viele mehr [103]. Ein postoperativer Endothelzellverlust wird als eine der Hauptursachen für ein Transplantatversagen betrachtet. Er kann durch eventuell zuvor aufgetretene Abstoßungsreaktionen gefördert bzw. ausgelöst werden [5].

Obwohl die Hornhaut aufgrund der Abwesenheit von Blut- und Lymphgefäßen als immunprivilegiertes Gewebe betrachtet wird (siehe Kapitel 1.2.2), beträgt das Abstoßungsrisiko nach pKP dennoch um bis zu 30% [87, 103-105]. Zahlreiche Studien beschreiben die Abstoßungsreaktion daher als eine der am häufigsten auftretenden Komplikationen nach pKP und als Hauptrisikofaktor für ein letztendliches Transplantatversagen [105-113]. Die Abstoßungsraten variieren von Studie zu Studie mit einer angegebenen Auftretens-Wahrscheinlichkeit von 2,3-

68% [105]. Alldredge et al. nannten in ihrer 1981 durchgeführten Studie eine Abstoßungsreaktion als wichtigsten Risikofaktor für ein Transplantatversagen. Diese trat in ihrer Studienpopulation mit einer Häufigkeit von bis zu 50% auf [114]. Aufgrund des nicht unerheblichen Einflusses auf ein letztendliches Transplantatversagen soll im Folgenden kurz auf den Mechanismus der Abstoßungsreaktion eingegangen werden.

1.6.1 Grundlagen zur Abstoßungsreaktion

Zum ersten Mal in der Literatur beschrieben wurde das Konzept der Abstoßungsreaktion von Paufigue et al. im Jahre 1948 sowie drei Jahre später erneut von Maumenee. Im Detail ausgearbeitet hatten es 1969 Khodadoust und Silverstein [105, 111, 115].

Abstoßungsreaktionen stellen einen komplexen, immunologisch vermittelten Prozess dar. Innerhalb dessen weist die Hornhaut postoperativ nach einer anfänglichen Phase der Klarheit (mindestens zwei Wochen) plötzlich Anzeichen einer immunologischen Reaktion auf [105, 116-118]. Diese sind unter anderem Folgende (nicht alle müssen gleichzeitig erfüllt sein): Ödem der Hornhaut, Entstehung einer epithelialen oder endothelialen Abstoßungslinie, infiltrative keratitische Präzipitate in der Vorderkammer und Entzündungszeichen des anterioren Segments [87, 105, 107, 112, 119, 120].

Eine Abstoßungsreaktion der transplantierten Hornhaut wird vom Patienten meist subjektiv durch Sehverschlechterung und Photophobie wahrgenommen [8]. Wie von Khodadoust und Silverstein in den 60er und 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts beschrieben, kann jede einzelne Schicht der Hornhaut das Immunsystem des Empfängers sensibilisieren und somit zum Ziel einer Immunantwort werden. Da die Hornhaut aus drei verschiedenen Zellschichten besteht, kann auch jede einzelne unter ihnen separat abgestoßen werden [8, 47, 111, 121-123]. Isolierte epitheliale Abstoßungen sind relativ selten und kommen daher nur in 1-10% aller Fälle zum Tragen [8]. Klinisch gesehen ist diese Form der Abstoßung durch eine sogenannte Khodadoust-Linie (epitheliale Immunreaktionslinie bzw. Demarkationslinie, welche zwischen immunologisch bereits betroffenem und noch unberührten Zellen verläuft [47]) oder aber durch subepitheliale Infiltrate unterhalb der Bowman-Membran gekennzeichnet [8]. Sie löst bei betroffenen Patienten häufig eine klinische Symptomatik in Form einer Photophobie aus und kann mittels lokaler Steroidapplikation meist zufriedenstellend behandelt werden [8]. Isolierte stromale Abstoßungsreaktionen sind mit 1-2% der Fälle ebenfalls äußerst selten [8]. Auf 30 % der Fälle mit chronisch stromaler folgt – falls sie unbehandelt bleibt – eine endotheliale Immunreaktion [47]. Diese ist durch eine endotheliale Khodadoust-Linie, inflammatorische

Zellen in der Vorderkammer oder bzw. und verstreute Hornhautpräzipitate gekennzeichnet [8]. Symptome seitens des Patienten sind hier ebenfalls Photophobie, Visus-Verschlechterung, Rötung sowie leichter Schmerz [47].

Eine Abstoßungsreaktion des Gewebetransplantats ist nicht zeitlich begrenzt, sie kann auch noch Jahre nach dem eigentlichen Eingriff auftreten. Wurde eine Abstoßungsreaktion seitens des behandelnden Arztes festgestellt, so gilt es so schnell wie möglich mit einer geeigneten Therapie zu beginnen. In Abhängigkeit von Ausprägung und Schweregrad der Immunreaktion werden topische Steroide in Form von Augentropfen oder Augensalbe verabreicht. Zusätzlich sollte bei keinerlei vorliegenden Kontraindikationen eine systemische Steroidtherapie erfolgen [47].

1.7 Ziele der Studie

Die Keratoplastik ist eine sehr weit verbreitete und erfolgreiche Form der Gewebetransplantation [87]. Jährlich werden in Deutschland ungefähr 4.000-5.000 Keratoplastiken durchgeführt [21-23], in Großbritannien sind es im Durchschnitt um die 2.500 [24], in den Vereinigten Staaten von Amerika mehr als 33.000 [124] und weltweit ca. 100.000 pro Jahr. Davon erfolgen zumindest in Deutschland 85-90% als perforierende Keratoplastik. Die pKP ist somit nicht nur die älteste, sondern auch die am häufigsten durchgeführte Form der Organ- bzw. Gewebetransplantation und somit medizinisch von größter Bedeutung [6, 22, 125].

Trotz der sich kontinuierlich verbessernden Ergebnisse und Fortschritte in Kultivierung und Operations-Technik stellt das Transplantatversagen immer noch ein wesentliches Problem dieses Eingriffs dar – die Gründe hierfür sind oft recht vielfältig.

Ein Versagen beeinflusst das langfristige klinische Outcome des ophthalmologischen Eingriffs und beeinträchtigt das Sehvermögen sowie das Wohlbefinden des Patienten auf erhebliche Art und Weise [87]. Die Keratoplastik gilt gemeinhin als eine sehr vielversprechende Form der Gewebeübertragung. Dennoch erscheinen immer wieder Ergebnisse groß angelegter Studien, die den Schluss nahe legen, dass das Langzeitüberleben einer Hornhauttransplantation keine wesentlich besseren Erfolgsaussichten gegenüber Transplantationen anderer Gewebe birgt [4, 126-130].

Während die immunologisch bedingte Transplantatabstoßungsreaktion bereits in zahlreichen Studien genauestens untersucht wurde, sind die Umstände bzw. Ursachen eines auch jenseits der Abstoßungsreaktion stattfindenden Transplantatversagens noch verhältnismäßig ungeklärt

[8]. Bislang existierten daher keinerlei Studien über das Auftreten von Transplantatversagen und den damit verbundenen Risikofaktoren, die sich speziell mit dem Patientenkollektiv der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München beschäftigen. Auch gab es bislang keine derartigen Studien, die sich auf die organkultivierten Transplantate aus der klinikeigenen Hornhautbank bezogen.

Ziel dieser Arbeit war es nun – durchaus auch im Sinne einer Qualitätskontrolle – die Fragestellung des Transplantatüberlebens und der hierbei bestehenden Risikofaktoren für ein Transplantatversagen im Rahmen des breiten Indikationsspektrums einer Universitäts-Augenklinik zu beleuchten. Zum einen sollten die Langzeit-Ergebnisse der von 2001-2011 durchgeführten perforierenden Keratoplastiken an der Patienten-Population der Augenklinik der LMU München evaluiert werden. Zum anderen bestand unser Ziel darin, Risikofaktoren sowohl auf Seiten des Spenders, als auch auf Seiten des Empfängers unter Berücksichtigung des verwendeten Transplantats zu identifizieren, welche ein Überleben negativ beeinflussen könnten. Die Ergebnisse unserer Patientenpopulation sollten dann mit gleichartigen, veröffentlichten Studien in der Literatur verglichen werden.

Diese Arbeit stellte somit zusammenfassend einen Versuch dar, das individuelle Risiko des jeweiligen Patienten für solch ein Versagen fassbarer zu machen, um Entscheidungen bezüglich einer Operation besser abwägen und einschätzen zu können. Letztendlich können und sollen die Ergebnisse dieser Studie als prognostische Richtlinien verstanden und genutzt werden, sowohl von Seiten des behandelnden Arztes als auch des Patienten.

2. Material und Methoden

2.1 Definition der Zielgröße

Der primäre Endpunkt dieser Untersuchung bestand im Versagen des jeweiligen Hornhaut-Transplantats. Dieses Versagen wurde definiert entweder

- über die Notwendigkeit einer erneuten Keratoplastik,
- oder
- über eine eingetrübte Hornhaut mit unumkehrbarem Verlust der zentralen Transplantat-Klarheit, welcher eine adäquate Visus-Verbesserung unmöglich machte.

Hierbei wurde nicht zwischen den dem Transplantatversagen zu Grunde liegenden Ursachen unterschieden.

Als Zeitpunkt des jeweiligen Transplantatversagens wurde das Datum der Nachuntersuchung bestimmt, im Zuge welcher das Versagen zum ersten Mal seitens des behandelnden Arztes festgestellt und in der Akte notiert worden war. Klinisch wurde ein Versagen mittels Spaltlampenmikroskop diagnostiziert [87, 88, 90-92, 107, 124, 125, 131].

2.2 Transplantate

In dieser Untersuchung fanden ausschließlich organkultivierte Spenderhornhäute der klinikeigenen Hornhautbank Verwendung. Diese Untersuchung soll auch zur Qualitätskontrolle der Spenderhornhäute der Hornhautbank der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München sowie des gesamten Verfahrensablaufs der Hornhauttransplantation dienen. Die Augenklinik der LMU München bezieht ihre Transplantate aus geeignetem Spendergut, welches über das Institut für Rechtsmedizin der LMU München bereitgestellt wird.

Vor Entnahme lag in allen Fällen das Einverständnis des jeweiligen Spenders oder seiner nächsten Angehörigen vor.

Das Spendermaterial wurde nach Erhalt bis zur Freigabe zur Transplantation maximal 34 Tage (einschließlich Lagerung im dextranhaltigen Ent quellungsmedium) als 14 mm großer korneoskleraler Ring [132] in Organkultur bei 37 °C zwischengelagert. Zu den Voraussetzungen für die Freigabe einer Spenderhornhaut zur Transplantation siehe Kapitel 1.5.4.

Um zweifellose Nachverfolgung und Identifikation zu garantieren, wurde eine Kodierung der Spendergewebe vorgenommen.

Jeder Hornhaut wurde eine fortlaufende Transplantatsnummer zugewiesen. Diese bestand aus der Abkürzung „MUC“ für München, den beiden Endziffern der Jahreszahl, in welchem das Gewebe entnommen wurde (z. B. „08“ für das Jahr 2008), sowie einer fortlaufenden Nummer innerhalb eines Jahres. Das rechte Auge des Spenders erhielt jeweils die erste Nummer, das linke Auge die zweite. Daher bezeichneten ungerade Zahlen generell rechte und gerade Zahlen linke Augen. Ein Beispiel zur Veranschaulichung wäre eine beliebige Hornhaut mit der Kennung „MUC 08-213“ – diese Hornhaut wurde im Jahre 2008 an 213. Stelle entnommen, nachdem bereits 212 andere Bulbi im selben Jahr entnommen worden waren. Das Jahr 2009 begann demnach wieder mit der ersten in diesem Jahr entnommen Hornhaut als „MUC 09-001“.

2.3 Studiendesign

Wir führten eine retrospektive Untersuchung über 377 konsekutiv an der Augenklinik der LMU München durchgeführte perforierende Keratoplastiken mit organkultivierten Spenderhornhäuten aus der klinikeigenen Hornhautbank zwischen Januar 2001 und Dezember 2011 durch. Dieser Untersuchungs-Zeitraum von 10 Jahren wurde gewählt, um ein ausreichend großes und aussagekräftiges Kollektiv generieren zu können. Während diesem Zeitraum fanden ca. 1000 perforierende Keratoplastiken an der Augenklinik der LMU statt. Für unsere Untersuchung wurden die durchgeführten perforierenden Keratoplastiken eingeschlossen, deren Ergebnisse mindestens ein Jahr lang aktenkundig beobachtet werden konnten.

Fanden mehrere perforierende Keratoplastiken am selben Patienten statt, so wurde von jedem Patienten stets nur das Auge betrachtet, dessen Hornhaut in der Augenklinik der LMU als Erstes transplantiert wurde. Alle weiteren transplantierten Hornhäute am selben Patienten wurden ausgeschlossen. Somit wurde jeder Patient nur ein einziges Mal betrachtet, selbst wenn er sich mehrfach einer Keratoplastik-Operation an der Universitätsklinik unterzogen hatte (sei es, weil beide Augen behandelt werden mussten, oder weil aufgrund eines Transplantatversagens mehrfach am selben Auge operiert werden musste).

Patienten, die mittels einer anderen Operationstechnik als der der penetrierenden Keratoplastik transplantiert wurden (z. B. DMEK oder DSAEK), wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen.

Die anonymisierten Spendervariablen wurden aus den Unterlagen der klinikeigenen Hornhautbank entnommen. Durch die eindeutige Zuordnung der Transplantatnummer zum Empfänger konnten die Akten der transplantierten Patienten aus verschiedenen Archiven der Augenklinik herausgesucht werden. Nach Durchsicht der Akten entsprechend den erläuterten

Ein- sowie Ausschlusskriterien wurden schließlich 377 durchgeführte perforierende Keratoplastiken an 377 Augen von 377 verschiedenen Patienten in unsere Untersuchung eingeschlossen. Ein Versagen der transplantierten Hornhaut stellte, wie oben bereits beschrieben, den Endpunkt der Studie dar.

2.4 Erhobene Daten

Die Daten für diese Studie wurden, wie eingangs bereits erwähnt, retrospektiv erfasst. Sie ließen sich schwerpunktmäßig in vier verschiedene Gruppen einteilen, welche in den folgenden Kapiteln näher erläutert werden sollen:

- Spendervariablen, welche die Spendereigenschaften zusammenfassten
- präoperative Empfängervariablen, welche den präoperativen Zustand bzw. die anamnestischen Angaben des Patienten beschrieben
- perioperative Empfängervariablen, welche die perioperativen Umstände wiedergaben
- postoperative Empfängervariablen, welche den postoperativen Verlauf im Rahmen der Nachuntersuchungstermine dokumentierten.

Es ergaben sich somit 54 verschiedene Variablen, welche aus den Patientenakten eines jeden einzelnen Falles erhoben wurden (sofern vollständig dokumentiert).

2.4.1 Spendervariablen

Die erste Gruppe stellten die Spenderdaten dar. Diese enthielten Angaben zu Spender sowie Transplantat. Sie lagen uns, wie bereits in Kapitel 2.3 erwähnt, anonymisiert in Form von standardisierten und nach Hornhautnummer geordneten DIN A4-Dokumenten vor.

Eine Übersicht der einzelnen Parameter findet sich in Tabelle 1.

Die Postmortem-Zeit, oder auch postmortale Zeit, beschrieb den Zeitraum zwischen Herz-

kreislauf-Stillstand bzw. Perfusionsstopp des Gewebespenders und Entnahme des gespendeten Bulbus am Leichnam. Sie durfte für organkultivierte Hornhäute einen Rahmen von 72 h nicht überschreiten [77].

Die Endprüfung der Endothelzellschicht erfolgte im entquollenen Zustand vor Freigabe der Hornhaut zur Transplantation [77]. Diese wurde mittels Phasenkontrastmikroskop beurteilt und photodokumentiert. Zusätzlich wur-

Tabelle 1: Spenderdaten

Spendervariablen
Alter des Spenders in Jahren
Postmortem-Zeit in Stunden
Endothelzellzahl
Tage in Organkultur
Klarheit des Tx
Gewebefestigkeit des Tx

de eine Endothelzellzählung vorgenommen. Für die elektronisch durchgeführte Zählung wurde in der Augenklinik der LMU München die *Eye Bank Software* des NAVIS-Systems (*Nidek Technologies*, Erlangen) verwendet. Für eine elektive Keratoplastik musste die Endothelzell-dichte mindestens 2.000 Endothelzellen pro mm² betragen [77].

Die Tage in Organkultur beschrieben die Lagerungszeit der jeweiligen Hornhaut. Sie durfte eine Höchstdauer von 34 Tagen (inklusive Lagerung im dextranhaltigen Entquellungsmedium) nicht überschreiten [77].

Die Parameter Klarheit sowie Gewebefestigkeit des Transplantats beschrieben den augenscheinlichen Zustand desselbigen unmittelbar präoperativ. Sie sollten vom jeweiligen Operateur makroskopisch beurteilt und schriftlich dokumentiert werden. Hierfür dienten zwei durchgezogene Skalen (nummeriert von eins bis fünf), je eine zur Beurteilung der Klarheit und eine zur Beurteilung der Gewebefestigkeit. Die Ziffer eins stand hierbei für ein maximal klares und hartes Transplantat, die Ziffer fünf am anderen Ende der Beurteilungslinie für ein maximal trübes und weiches Transplantat. Beide Kriterien sollten unabhängig voneinander beurteilt werden.

2.4.2 Präoperative Empfängervariablen

Die bezüglich des Transplantat-Empfängers erhobenen Daten wurden der Zeitabfolge gemäß eingeteilt in präoperative, perioperative und postoperative Parameter. Diese drei Untergruppen sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

Tabelle 2: Empfängerdaten präoperativ

Empfängervariablen präoperativ	
Alter in Jahren	Z. n. Amöbenkeratitis
Geschlecht	Glaukom normal
Lateraltät	Glaukom unreguliert
Indikation	Z. n. Glaukom-OP
Hochrisiko	Compliance-Problem
Vaskularisationen	Säugling / Kind
Vordere Synechien	Hornhaut-Ödem
Re-KP	Syndrom
Anzahl KP	Tx-Versagen Partnerauge
KP à chaud	Diabetiker
Limbusnahes Tx / Limbo-KP	syst. Komorbiditäten atopisch
Ocular surface disease	Schilddrüsenerkrankung
Limbusstammzellinsuffizienz	Z. n. Netzhaut-OP
Z. n. Herpeskeratitis	Status der Linse

KP = Keratoplastik, Tx = Transplantat, Z. n. = Zustand nach,
OP = Operation, syst. = systemische

Die präoperativen Daten lieferten demographische Daten der Patienten (Alter, Geschlecht,...), die Indikationsstellende Diagnose des Patienten sowie Informationen zum anamnestischen Krankheitsverlauf und präoperativen Status (siehe Tabelle 2).

Die meisten kategorialen Parameter wurden als dichotome Variablen erhoben, d. h. es wurde ihre An- oder Abwesenheit dokumentiert, nicht aber der Grad ihrer Ausprägung. Als anwesend galt,

wenn der betreffende Punkt mindestens einmal präoperativ in der Akte dokumentiert worden war.

Zur Erhebung des präoperativen Status gehörte die Kontrolle von Blutgefäßen, die bis auf die Hornhaut-Oberfläche reichten (korneale Vaskularisationen), sowie das Vorhandensein von Verwachsungen zwischen Iris und Hornhaut-Rückfläche (vordere Synechien). Wurde der Patient am betreffenden Auge bereits im Vorfeld schon einmal mit einer Keratoplastik versorgt, definierten wir den an unserer Klinik durchgeführten Eingriff als Re-Keratoplastik.

Die Variable Anzahl KP beschrieb die vom Patienten am ipsilateralen Auge bereits durchgeführten Keratoplastiken, inklusive der in unserer Studie betrachteten.

Notiert wurden ebenfalls eine etwaige Limbusstammzellinsuffizienz des Patienten (wie sie z. B. nach Verätzung des Auges auftreten kann) sowie die Transplantation entweder eines limbusnahen Transplantats (Durchmesser > 9 mm) oder einer Limbo-Keratoplastik. Bei Letzterer werden Teile der Limbusstammzellen des Spenders gemeinsam zusammen mit der Hornhaut transplantiert.

Zusätzliche Erkrankungen der Augenoberfläche wurden als „Ocular surface disease“ dokumentiert. Hierzu zählten z. B. eine schwere Sicca-Symptomatik, eine Augenbeteiligung bei atopischer Dermatitis oder rheumatischer Erkrankung, eine gestörte Neurotrophik oder ein Lagophthalmus bei Fazialis-Parese.

An bereits im Vorfeld bestehenden chronischen Begleiterkrankungen wurde u. a. eine eventuell bestehende systemische atopische Komorbidität erfasst. Hierbei wurde unterschieden zwischen einer Asthma-Erkrankung, einer atopischen Dermatitis, Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis sowie anderweitigen Autoimmunerkrankungen. Weitere systemische Begleiterkrankungen, welche inkludiert wurden, waren ein Diabetes mellitus Typ I und II sowie eine Schilddrüsenerkrankung in Form einer Hypo- oder Hyperthyreose sowie einer Hashimoto-Thyreoiditis oder eines Morbus Basedow.

Bei einer starken Strukturveränderung des vorderen Augenabschnittes im Rahmen eines Syndroms wurde zwischen Trisomie 21 und anderen Syndromen unterschieden.

Ebenfalls notiert wurde ein bereits präexistentes Glaukom. Hier wurde zwischen „reguliertem“ und „unreguliertem“ Glaukom differenziert. Ersteres wurde definiert als medikamentös gut einstellbares Glaukom mit normalem Augeninnendruck (IOP / IOD) zwischen 10 und 21 mmHg, Letzteres dagegen als trotz intensiver Behandlung nicht oder nur schwer regulierbare Druckerhöhung (häufig äußerte sich diese Therapieresistenz bei angeborenen oder Steroid-induzierten Glaukomen). Ein Steroid-induziertes Glaukom war auch daher als problematisch zu betrachten, da man postoperativ auf topische Steroidapplikation verzichten sollte [133].

Bei präoperativ durchgeführten Glaukom-Operationen wurde zwischen Operationen im engeren Sinne (Trabekulektomien, kurz TETs) und Laserungen (Cyclophotocoagulationen, kurz CPCs) unterschieden. Ein Compliance-Problem konnte z. B. im Rahmen eines persistierenden Alkohol- oder Drogenabusus, einer Demenzerkrankung oder einer mentalen Retardierung bestehen.

Sollte im Vorfeld bereits das Partnerauge an einer anderen Klinik mit einem Transplantat versorgt worden sein und dieses versagt haben, wurde dies ebenfalls unter dem Punkt „Transplantatversagen Partnerauge“ dokumentiert. Als vorausgegangene Netzhaut-Operationen waren z. B. eine Vitrektomie mit Gas- oder Silikonöl-Eingabe oder das Einsetzen einer Plombe zu werten.

Der Status der Linse unmittelbar präoperativ wurde unterteilt in Phakie (natürliche eigene Linse ist noch vorhanden), Pseudophakie (Vorhandensein einer Kunstlinse), Aphakie (keine Linse vorhanden) sowie das Vorliegen einer Vorderkammerlinse (VKL).

Zur Definition der Hochrisiko-KP siehe Kapitel 2.4.2.2, zu näheren Angaben zu den Indikationen Kapitel 1.3 und 2.4.2.1

2.4.2.1 Indikationen

Die Variable Indikationen gehörte nach unserer Einteilung zu den präoperativen Empfängervariablen, soll aber hier hinsichtlich ihrer grundlegenden Bedeutung gesondert vorgestellt werden. Sie ist zu verstehen als diejenige Diagnose, aufgrund welcher unmittelbar die Indikation zur Keratoplastik gestellt wurde.

Um eine gewisse Vergleichbarkeit gewährleisten zu können, wurde die Variable in 12 Subkategorien unterteilt. Die Unterteilung orientierte sich an den in der Literatur beschriebenen häufigsten Indikationsstellungen für eine perforierende Keratoplastik [34-40].

Ein vorausgegangenes Transplantatversagen als Indikation für eine erneute Keratoplastik wurde hier als eigenständige Indikation gewertet. Da in dieser Studie von jedem aufgenommenen Patienten nur die erste an der Augenklinik der LMU transplantierte Keratoplastik aufgenommen wurde, bedingt die Indikation „Vorausgegangenes Transplantatversagen“, dass der betreffende Patient zuvor bereits in einer anderen Einrichtung mit einer Gewebespende versorgt worden war.

Indikationen, die keiner Subgruppe zugeordnet werden konnten, wurden unter einer 12. Sammelkategorie („Dekompensation anderer Ursache“) zusammengefasst. Der Einfachheit halber wurden einige Indikationen in Tabellen und Diagrammen folgendermaßen abgekürzt: Fuchssche Endotheldystrophie – Fuchssche ED, drohende oder akute Perforation bei nicht-infektiösen Ulzera / Descemetozele – n. infek. U. / D., Hornhaut-Stromadystrophien / -Dysgenesien – HH-Stromadystroph. / -Dysg.

Für eine nähere Beschreibung der einzelnen Indikationen siehe Kapitel 1.3.

2.4.2.2 Hochrisiko-Keratoplastik

Die Patienten wurden aufgrund ihrer Angaben als Hoch- oder Normalrisiko-Patienten eingestuft. Die Kriterien für eine Hochrisiko-Keratoplastik wurden bis dato noch nicht standardisiert oder allgemeingültig festgelegt. Daher wurden für die Einteilung als Hochrisiko-Keratoplastik in dieser Studie Kriterien verwendet, deren Erfüllung in der Literatur nachweislich zu einer Verschlechterung der Prognose hinsichtlich eines Transplantat-Überlebens geführt hatte [133].

Folgende im Kapitel 2.4.2 bereits erwähnte präoperative Parameter wurden daher ausgewählt, eine Hochrisiko-Keratoplastik zu definieren:

- Hornhaut-Vaskularisationen [111, 114, 134-138]
- Re-KP [94, 134, 135]

- KP à chaud [139, 140]
- Limbusnahes Transplantat bzw. Limbo-Keratoplastik [135, 137-139, 141-145]
- Ocular surface disease [146-150]
- Limbusstammzellinsuffizienz [114, 151, 152]
- Zustand nach Herpeskeratitis [153-156]
- Zustand nach Amöbenkeratitis [157-160]
- Unreguliertes / Steroid-induziertes Glaukom [153, 161, 162]
- Nicht behebbarer Compliance-Probleme
- Säugling / Kind [163-166]

Für die Einstufung als Hochrisiko-Patient bzw. Hochrisiko-Keratoplastik reichte die Erfüllung eines einzigen Parameters.

2.4.3 Perioperative Empfängervariablen

Dokumentiert wurden hier das Datum sowie die Art der Operation (Tabelle 3). Letztere wurde unterteilt in elektive penetrierende Keratoplastik (pKP), erneute (nach bereits vorangegangener) Keratoplastik (Re-KP) und Notfall-Keratoplastik (pKP à chaud). Ebenfalls notiert wurde ein eventuell zeitgleich mit der Keratoplastik durchgeführter, kombinierter Eingriff (für nähere Informationen siehe Kapitel 2.4.3.1)

Tabelle 3: Empfängerdaten perioperativ

Empfängervariablen perioperativ
Art der Operation
Co-Operation
Größe Transplantat in mm
Größe Empfängerbett in mm

2.4.3.1 Kombinierte Eingriffe

Simultan mit einer perforierenden Keratoplastik können einzzeitig weitere Operationen durchgeführt werden: Die in unserer Arbeit berücksichtigten kombinierten Eingriffe (oder auch „Co-OPs“) waren die sogenannte Triple-Operation, die Pars Plana Vitrektomie (ppV) sowie ein Linsenaustausch bzw. eine Linsenimplantation bei vorhergehender Aphakie.

Die Triple-Operation ist – wie der Name schon vermuten lässt – eine Kombination aus drei verschiedenen Operationsschritten: perforierende Keratoplastik, extrakapsuläre Kataraktextraktion (ECCE), sowie darauf folgend Implantation einer Intraokularlinse [167]. Sie kommt zur Anwendung bei gleichzeitiger Indikationsstellung einer Hornhauttransplantation sowie ei-

ner Kataraktoperation. Eine Keratoplastik kombiniert mit einer Kataraktextraktion wurde erstmals 1966 von Katzin und Meltzer beschrieben [168], 1976 veröffentlichten Taylor et al. erste erfolgreiche Versuche mit einer zusätzlichen Linsenimplantation [169]. Vorteile dieser Prozedur gegenüber einem zweizeitigen Vorgehen bestehen zum einen in einer rascheren visuellen Rehabilitation (bei nur einem einzigen Bulbus-eröffnenden Eingriff), zum anderen im Vermeiden einer erneuten Belastung des Hornhautendothels, welche eine erst spätere, nach der Keratoplastik als Zweiteingriff durchgeführte Kataraktoperation mit sich bringen würde [167]. Häufige Indikationen für eine Triple-OP stellen zum Beispiel das gleichzeitige Vorliegen einer Katarakt und einer Fuchsschen Endotheldystrophie oder eines Keratokonus dar, als auch eine Katarakt einhergehend mit postinfektiösen oder posttraumatischen Narben, einem Transplantatversagen oder stromalen Hornhautdystrophien [167].

Als Vitrektomie im Allgemeinen wird die gesamte oder teilweise operative Entfernung des Glaskörpers (*Corpus vitreum*) bezeichnet [170]. Bei der heutzutage üblichen Pars-Plana-Vitrektomie erfolgt der operative Zugang zum Augeninneren über die so genannte „Pars plana“ (eine Region des Ziliarkörpers, die sich ca. 3,5-4 mm hinter dem Limbus corneae befindet) im geschlossenen System [170]. Die Pars plana ist als Zugangsweg für diese Art des operativen Eingriffs besonders geeignet, da sie weder größere Gefäße noch funktionelles Gewebe enthält, welches potenziell verletzt werden könnte [171]. Außerdem zeigt sich die Netzhaut an dieser Stelle fest mit ihrer Unterlage verwachsen, so dass das Risiko einer artifiziellen Netzhautablösung äußerst gering ist [21]. Die Pars-Plana-Vitrektomie wurde zum ersten Mal 1970 von Robert Machemer erfolgreich ausgeführt [172, 173]. Somit konnte erstmals in der Geschichte der Augenheilkunde ein durch Trübungen, Blutungen o. Ä. pathologisch veränderter Glaskörper erfolgreich entfernt werden [174]. Sie stellt heutzutage – neben vielen anderen Indikationen wie diabetischen Retinopathien oder epiretinalen Membranen – den Primäreingriff zur Therapie der rhegmatogenen Ablatio dar [175]. Standardmäßig wird die Pars-Plana-Vitrektomie mit drei Zugängen sowie Weitwinkel-Beobachtungssystem durchgeführt [175]. Die drei skleralen Inzisionen dienen je für die Infusionskanüle zur Aufrechterhaltung des Augeninnendrucks, das Endolicht sowie den Arbeitszugang [173]. Durch die Verwendung temporärer Keratoprothesen ist es möglich, bei Patienten mit kornealen und vitroretinalen Pathologien zeitgleich Keratoplastik sowie Pars-Plana-Vitrektomie durchzuführen [176-178].

Ein weiterer von uns dokumentierter, kombinierter Eingriff war die Linsenimplantation im Rahmen eines Linsenaustausches bei pseudophaken, als auch das Einsetzen einer neuen Linse bei aphaken Patienten.

2.4.4 Postoperative Empfängervariablen

Tabelle 4: Empfängerdaten postoperativ

Empfängervariablen postoperativ	
Astigmatismus in dpt	YAG-Kapsulotomie
IOD max in mmHg	Wunddehiszenz
Glaukom-Medikation	Nahtproblem
Glaukom-OP	Epitheldefekt
Katarakt-OP	Vaskularisationen
Netzhaut-OP	Keratitis / Ulkus
BH- / HH-OP*	Vordere Synechien
io OP andere	Abstoßungsreaktion

*Bindehaut-/Hornhaut-OP, dpt = Dioptrien,
IOD = intraokularer Druck, max = maximal, io = intraokular

Postoperative Variablen enthielten Informationen über den weiteren Verlauf und die Entwicklung des Patientenauges nach der Operation. Sie bezogen sich auf die gesamte Follow-up-Periode und wurden erhoben, sofern sie im Rahmen der postoperativen Nachsorge in den Akten dokumentiert worden waren. Dies hing natürlich auch ganz entscheidend von der Konsequenz des betreffenden Patienten ab, die Nachsorgeuntersuchungen regelmäßig wahrzunehmen. Ophthalmologische Kon-

trollen waren nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten vorgesehen, danach jährlich.

Die postoperativen Variablen wurden analog zu Fasolo et al. [125] und Sit et al. [88] als dichotome bzw. binäre Variablen erhoben. Sie wurden daher nicht quantifiziert. Nicht der Zeitpunkt, an dem sie auftraten oder ihre Häufigkeit war entscheidend, sondern lediglich ihre An- oder Abwesenheit. Als „anwesend“ galt eine Variable, wenn sie mindestens einmal im Verlauf des Follow-up detektiert und schriftlich notiert worden war [125].

Zu den einzelnen Variablen siehe Tabelle 4.

Der Grad des Astigmatismus wurde frühestens drei Monaten nach Entfernung der Hornhautfäden erhoben. Als maximaler Augeninnendruck wurde der höchste in der Follow-up-Periode gemessene IOP-Wert dokumentiert. Bei der Variable Glaukom-OP wurde analog zu den präoperativen Parametern zwischen einer postoperativen Glaukom-Operation im engeren Sinne (TET) sowie einer Laserung (CPC) unterschieden. Bezüglich der Wunddehiszenzen wurde unterschieden zwischen Stufen, die sich nach Zuwarten von selbst wieder schlossen, sowie Stufen, bei denen durch Nahtnachlegung interveniert werden musste um eine Schließung herbeizuführen. Nahtprobleme wurden definiert als lose, hervorstehende oder sprießende Fäden. Bei Epitheldefekten wurden lediglich persistierende (Dauer > 3 Monate) notiert.

Zur Definition einer Abstoßungsreaktion siehe Kapitel 1.6.1. Anzeichen einer immunologischen Abstoßungsreaktion wurden intensiv mit topischen als auch systemischen Steroiden behandelt.

2.5 Operationstechnik und Nachsorge

Die Keratoplastik-Operation wurde je nach äußeren Begleitumständen in Lokalanästhesie oder Intubationsnarkose durchgeführt. Die Trepanation der Spenderhornhaut erfolgte an einer 14 mm großen Korneoskleralscheibe von der endothelialen Seite her, die Empfängerhornhaut wurde mittels Vakuum-Trepan-System gestanzt [132]. Unter Verwendung eines Viskoelastikums zur Stabilisierung der Vorderkammer wurde das Spenderhornhautscheibchen in das Empfängerbett eingesetzt und mit vier Situationsnähten positioniert bzw. fixiert. Diese vier Einzelknopfnähte wurden meist bei 3-, 6-, 9- und 12-Uhr angebracht [132]. Das Transplantat wurde schließlich mittels einer 16-stichigen, einzeln fortlaufenden Naht eingenäht. Als Nahtmaterial diente monofiles Nylon der Stärke 10.0 [132]. Nach Setzen der Naht wurde die Adaption der Wundränder erneut überprüft und die Nähte unter Zuhilfenahme einer Placido-Scheibe (zur besseren Darstellung etwaiger Unregelmäßigkeiten der Hornhautoberfläche) gegebenenfalls nochmals angepasst. Schlussendlich wurden die Naht-Knoten in der Empfängerhornhaut versenkt [132]. Unter komplizierteren Umständen bzw. kornealen Besonderheiten konnte es auch notwendig werden, ausschließlich Einzelknopfnähte zu verwenden [132].

In den ersten fünf Tagen nach stattgefundener Operation wurden die Patienten täglich auf etwaige Komplikationen hin untersucht. Falls ein erhöhter IOP dies notwendig werden ließ, wurden Carboanhydrase-Hemmer oral sowie Betablocker topisch verabreicht [132]. Jeder Patient wurde postoperativ mit Prednisolonacetat 1% topisch (anfangs 6-mal täglich) sowie antibiotischen Augentropfen (verabreicht für eine Woche) behandelt [132]. Postoperative Nachsorge fand (nach Ablauf der oben erwähnten fünf Tage) erneut nach 6 Wochen, dann nach 3, 6, 9 und 12 Monaten statt. Die Entfernung der Fäden erfolgte im Normalfall nach 12 Monaten [132]. Zeigte sich die Refraktion nach Entfernung der Nähte stabil, konnte ein Versuch der weiteren Visusverbesserung mittels harter Kontaktlinsen erfolgen [132].

2.6 Statistische Analyse

Sowohl die retrospektive Erhebung der Studien-Daten durch Akten-Recherche als auch ihre darauf folgende Analyse wurde mittels des Statistikprogramms IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) Statistics, Version 21, durchgeführt.

Zunächst wurde in SPSS eine Tabelle generiert, in welche die erhobenen Daten eingegeben werden konnten. Insgesamt enthielt die Tabelle schlussendlich 377 Fälle sowie 54 Parameter. Kategoriale Variablen wurden numerisch kodiert (Beispiel *Geschlecht*: 1 = männlich, 2 = weiblich).

Im Rahmen der deskriptiven Analyse wurden – wenn nicht anders vermerkt – metrische Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) sowie Spannweite (range) angegeben. Nominale Parameter wurden als absolute (n) respektive relative (%) Häufigkeiten angegeben.

Wir analysierten die erhobenen Parameter hinsichtlich ihrer Bedeutung als Risikofaktoren für ein Transplantatversagen. Hierfür untersuchten wir zuerst die Bedeutung jeder einzelnen Variablen für ein Transplantatversagen und versuchten ihren jeweiligen Einfluss mittels univariater Analyse zu quantifizieren.

Anschließend führten wir mit den Variablen, welche sich in der univariaten Analyse sowohl klinisch als auch statistisch signifikant gezeigt hatten, eine multivariate Analyse durch. Letztere diente dazu, den Effekt sich gegenseitig beeinflussender Variablen herauszuarbeiten und als eine Art Prognosemodell den Einfluss mehrerer unterschiedlicher Faktoren auf ein etwaiges Transplantatversagen unter Berücksichtigung der Zeitkomponente zu untersuchen. Sowohl für uni- als auch für multivariate Analysen wurde das von David Cox im Jahre 1972 eingeführte Regressionsmodell [179, 180] herangezogen.

Als Zeitvariable wurde die Beobachtungszeit gewählt. Diese ergab sich aus dem Zeitraum zwischen dem Tag der Operation und

- 1) im Falle eines Versagens dem Tag, an dem das Versagen zum ersten Mal diagnostiziert und schriftlich dokumentiert worden war

oder

- 2) dem Tag, an dem im Falle eines Nichtversagens das letzte schriftlich dokumentierte Follow-up stattfand.

Bei kategorialen Variablen wurde die häufigste Ausprägung als Referenz angegeben. Die übrigen Ausprägungen werden mit der Referenz-Variable verglichen und zu ihr ins Verhältnis gesetzt. Patienten, bei denen das Ereignis bis zum Ende der Beobachtungszeit nicht eingetreten war, galten als zensiert.

Die insgesamt 54 erhobenen Variablen wurden nun jeweils einzeln einer univariaten Cox-Regressionsanalyse mit der Methode Einschluss und dem Zielereignis Transplantatversagen unterzogen. Für jeden Parameter wurde somit separat untersucht, ob ein signifikanter Zusammenhang mit einem Transplantatversagen bestand.

P-Werte $< 0,1$ wurden hierbei als Tendenz gewertet, P-Werte $< 0,05$ galten als signifikant, Werte $< 0,01$ als hoch signifikant und P-Werte $< 0,001$ wurden als höchst signifikant eingestuft. Der Test auf Signifikanz wurde stets zweiseitig durchgeführt. Dies galt sowohl für die univariate wie auch die multivariate Analyse.

Die in der univariaten Cox-Regression getesteten Variablen mit einer Signifikanz von $P \leq 0,100$ wurden – nach vorheriger Prüfung auf eventuelle Interaktionseffekte untereinander – in die multivariate Cox-Regressionsanalyse einbezogen. Dies geschah getrennt nach Untergruppen (Spendervariablen, Empfängervariablen präoperativ, perioperativ, postoperativ). Methode der Wahl war analog zu *Fasolo et al.* die schrittweise Rückwärts-Selektion [125].

Die schrittweise Rückwärts-Selektion der Cox-Regressionsanalyse nahm zunächst alle ausgewählten Variablen gleichermaßen mit in das Modell auf, um schließlich nacheinander die Variablen zu entfernen, welche keinen signifikanten Beitrag ($P \geq 0,05$) zum Gesamtmodell leisteten. Ab dem Zeitpunkt, ab dem alle im Modell verbliebenen Parameter statistisch signifikant zur Güte des Modells beitrugen, wurde das Verfahren beendet.

Der Effekt jedes einzelnen Parameters wurde sowohl uni- als auch multivariat mittels Hazard Ratio (HR) quantifiziert. Die Hazard Ratio entspricht dem relativen Risiko (RR). Sie wurde sowohl in Tabellen als auch innerhalb des Fließtextes auf zwei Dezimalstellen gerundet angegeben.

Die Berechnungen der Hazard Ratio geschahen stets mit einem Konfidenzintervall von 95%. Das 95%-Konfidenzintervall wurde zweiseitig berechnet und ebenfalls gerundet auf zwei Dezimalstellen angegeben.

Korrelationen zwischen einzelnen Parametern waren mittels Pearson-Test bei intervall- sowie ordinalskalierten Variablen festzustellen. Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Exaktem Test nach Fisher detektiert.

Kaplan-Meier-Kurven bezüglich eines Transplantat-Überlebens wurden für einige der durch die multivariate Cox-Regression ermittelten Risikofaktoren erstellt. Auch Überlebenswahrscheinlichkeiten (ÜW) wurden mithilfe von Kaplan-Meier berechnet. Dem Vergleich von Überlebenszeiten diente der Log-Rank-Test.

Zur Erstellung von Tabellen und Diagrammen zur graphischen Veranschaulichung der Ergebnisse wurde neben IBM SPSS Statistics Version 21 auch Microsoft Excel 2010 verwendet.

Im folgenden Ergebnis- und auch Diskussions-Teil werden Patienten mit einem Transplant-Versagen der Eindeutigkeit halber als „Versager“, Patienten ohne Transplantatversagen als „Nicht-Versager“ bezeichnet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die erste von uns dokumentierte Operation fand am 23.1.2001, die letzte am 29.12.2011 statt. Das mittlere Alter aller Spender betrug 44,6 Jahre (SD 16,4, range 9-80 Jahre), der Altersmittelwert unter den Empfängern 51,3 Jahre (SD 23,5, range 4 Monate bis 89 Jahre). Diejenigen Patienten, deren Transplantate versagten, waren mit einem Mittelwert von 60,2 Jahren (SD 20,5, range 4 Monate bis 88 Jahre) durchschnittlich 12,2 Jahre älter als die Nicht-Versager mit einem Mittel von 48,0 Jahren (23,7, range 6 Monate bis 89 Jahre).

Das Geschlechterverhältnis unter den 377 Patienten setzte sich zusammen aus 228 (60,5%) männlichen und 149 (39,5%) weiblichen Personen. Somit unterzogen sich Männer im Vergleich zu Frauen in einem Verhältnis von 1,5:1 einer perforierenden Keratoplastik. Der Altersmittelwert unter den männlichen Patienten betrug 48,2 Jahre (SD 22,0, range 4 Monate bis 85 Jahre) im Vergleich zu einem etwas höheren Mittelwert von 56,0 Jahre (SD 24,9, range 6 Monate bis 89 Jahre) bei den Frauen.

Bei 179 (47,5 %) der in die Studie aufgenommenen Empfänger wurde das rechte Auge, bei 198 (52,5 %) das linke Auge transplantiert.

Insgesamt wurden 28 Kinder im Alter von 0-13 Jahren in die Studie mit eingeschlossen (entsprechend einem Anteil von 7,4% am Gesamtkollektiv); 5 Kinder (5,0%) erlitten ein Versagen.

Unter den 377 Patienten waren 210 (55,7%) Patienten mit normalem Risiko sowie 167 (44,3%) Hochrisiko-Patienten. Unter den Hochrisiko-Keratoplastiken erreichten 77 (46,1%) ein Versagen während unter den Normalrisiko-Keratoplastiken nur 23 (11,0%) Transplantate versagten. Die mittlere Follow-up Zeit betrug $39,3 \pm 32,2$ Monate, die mediane Überlebenszeit ohne Versagen lag bei 40 Monaten.

3.2 Transplantatüberleben

Von den insgesamt 377 untersuchten Patienten erlitten 100 Patienten (26,5%) ein Transplantatversagen, bei 277 Patienten (73,5%) konnte bis zum Ende des Follow-up kein Versagen festgestellt werden. Das Verhältnis von Nicht-Versagern zu Versagern betrug somit 2,8:1.

23,0% der Versager erlitten ein frühes (≤ 6 Monate post OP), 77,0% ein spätes Versagen (> 6 Monate post OP)

85 der insgesamt 377 Patienten (22,5%) zeigten eine Abstoßungsreaktion. 47 unter ihnen (55,3%) entwickelten im weiteren Verlauf auch ein Versagen. Von den 292 Patienten ohne Abstoßungsreaktion (77,5%) entwickelten im weiteren Verlauf 53 (18,2%) ein Versagen.

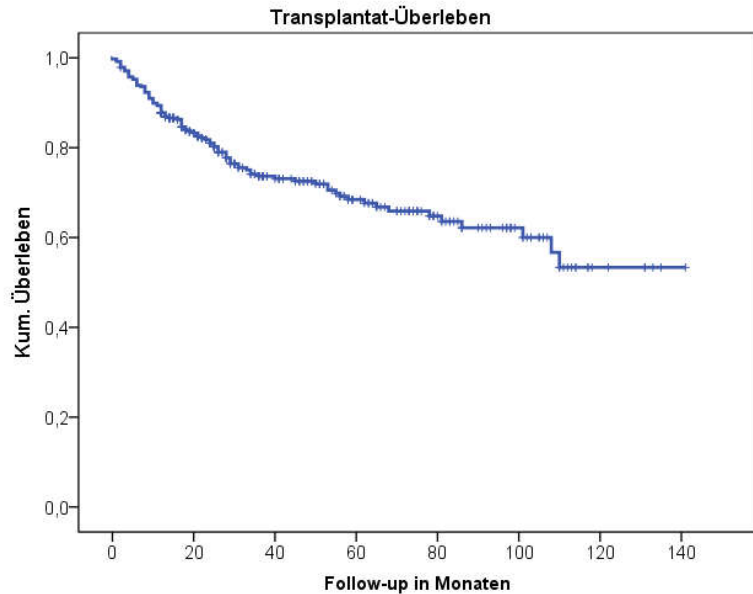


Abb. 11: Überlebenskurve Transplantate

Die mittlere Beobachtungszeit aller Patienten betrug 39,3 Monate (SD 32,3, range 28 Tage bis 141 Monate). Das längste Follow-up endete somit nach 11,8 Jahren.

Unter den Versagern ereignete sich das Zielereignis im Durchschnitt nach 23,4 Monaten (SD 24,1), mit einem Minimum von 28 Tagen und einem Maximum von 110 Monaten (9,2 Jahre), nach denen ein Versagen festgestellt worden war. Das mediane Überleben betrug 40 Monate. Die 1-, 2-, 3-, 4-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten lagen bei respektive 87,8%, 81,0%, 73,6%, 72,5%, 68,4% und 53,3% (Abb. 11).

3.3 Spendervariablen

Das mittlere Spenderalter unter den versagten Transplantaten lag bei 49,6 Jahren (SD 16,6, range 9-80 Jahre), unter denen, die nicht versagten, bei 42,8 Jahren SD 16,0, range 13-78 Jahre). Somit waren die Spender der Transplantate, die versagten, im Durchschnitt 6,8 Jahre älter als die Spender, deren Transplantate bis zum Ende des Follow-ups überlebten.

Die Postmortemzeit, sprich die Zeit zwischen Herzkreislaufstillstand bzw. Perfusionsstopp des Spenders und Entnahme der Bulbi, lag im Mittel bei $25,5 \pm 13,0$ Stunden, mit einem Minimum von unter einer Stunde und einem Maximum von 72 Stunden.

Es wurden ausschließlich Spenderhornhäute mit einer Mindest-Endothelzelldichte von 2000 Endothelzellen pro mm^2 transplantiert, die mittlere Endothelzellzahl betrug hier 2.694 ± 245

Endothelzellen pro mm² (range 2.000-3.300 Zellen / mm²). Bei den Versagern waren es im Mittel 2.648 ± 241 Zellen / mm², bei den Nicht-Versagern 2.711 ± 244 Zellen / mm².

Die Konservierungszeit betrug durchschnittlich $19,3 \pm 5,8$ Tage (range 7-34 Tage).

Bezüglich der Beurteilungskriterien Klarheit und Gewebefestigkeit des Transplantats lag der Median auf einer Skala von eins bis fünf in Bezug auf den Parameter Klarheit bei 2,0, sowohl für Versager (Minimum: 1,0, Maximum: 4,0) als auch für Nichtversager (Minimum: 1,0, Maximum: 5,0). Bezogen auf die Gewebefestigkeit lag der Median insgesamt bei 2,5 (Min.: 1,0, Max.: 5,0), für Versager bei 2,7 (Min.: 1,0, Max.: 4,0) und für Nichtversager bei 2,5 (Min.: 1,0, Max.: 5,0) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse Spendervariablen

Spendervariablen	Gesamtkollektiv Mittelwerte	Versager Mittelwerte	Univariate Analyse		
			P	HR	95% KI
Alter Spender in Jahren	44,6	49,6	< 0,001	1,02	1,01-1,04
Postmortemzeit in Stunden	25,5	25,1	0,899	0,99	0,98-1,02
Endothelzellzahl pro mm ²	2694	2648	0,004	0,99	0,99-1,00
Tage in Organkultur	19,3	19,2	0,973	0,99	0,96-1,04
Klarheit des Tx*	2,00 (Median)	2,00 (Median)	0,687	0,92	0,61-1,38
Gewebefestigkeit des Tx*	2,50 (Median)	2,65 (Median)	0,930	0,99	0,72-1,35

*Tx = Transplantat

3.3.1 Univariate Analysen der Spendervariablen

Unter den sechs Spendervariablen zeigten sich zwei in einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem letztendlichen Transplantatversagen: Die Endothelzellzahl als hoch signifikant mit einem P-Wert von 0,004 (HR = 0,99) sowie das Alter des Spenders als höchst signifikant mit einem P-Wert von <0,001 (HR = 1,02). Pro Lebensjahr des Spenders stieg somit das Versagensrisiko um den Faktor 1,02, während das Risiko mit steigender Endothelzellzahl sank.

Alle übrigen Variablen standen in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem Transplantatversagen.

Das Alter des Spenders und die Endothelzellzahl korrelierten nach Pearson negativ miteinander auf höchst signifikantem Niveau ($P < 0,001$, $r = -0,382$). Das bedeutet, dass die Endothelzellzahl mit steigendem Alter des Spenders sinkt. Eine multivariate Analyse nur mit diesen

zwei korrelierenden Variablen machte hier keinen Sinn. Aus klinischen Gesichtspunkten wurde daher die Endothelzellzahl als die beeinflussbarere und somit wichtigere Variable ausgewählt. Sie wurde – zur Testung auf etwaige Interaktionseffekte – in der multivariaten Analyse der perioperativen Empfängervariablen mit einbezogen.

3.4 Präoperative Empfängervariablen

Die durchschnittliche Anzahl der Keratoplastiken am ipsilateralen Auge, denen sich die Patienten unterzogen hatten (inklusive der in dieser Studie betrachteten KP), lag bei 1,2 KPs (SD 0,5, range 1-3 KPs) insgesamt, bei 1,2 KPs (SD 0,4, range 1-3 KPs) bei den Nicht-Versagern sowie bei mittleren 1,4 Keratoplastiken (SD 0,7, range 1-3 KPs) bei den Versagern (Tabelle 6). Zu näheren deskriptiven Angaben bezüglich des Empfängeralters siehe Kapitel 3.1. Insgesamt bestand unser Patientenkollektiv aus 167 (44,3%) Hochrisiko-Patienten sowie 210 (55,7%) Patienten mit normalem Risiko. Für nähere Angaben zu den präoperativen Empfängervariablen siehe Tabelle 6.

3.4.1. Univariate Analysen der präoperativen Empfängervariablen

Die meisten der 28 untersuchten präoperativen Parameter zeigten sich in einer univariaten Einzelanalyse signifikant hinsichtlich eines Transplantatversagens (Tabelle 6). Ausnahmen hiervon bildeten das Geschlecht der Probanden, die Lateralität, die Indikation Hornhaut-Stromadystrophien bzw. –Dysgenesien, das Vorhandensein anteriorer Synechien, ein bestehendes Syndrom, ein vorangegangenes Transplantatversagen am Partnerauge sowie eine Asthma-, Schilddrüsen- oder Neurodermitis-Erkrankung.

Die Variable Hochrisiko

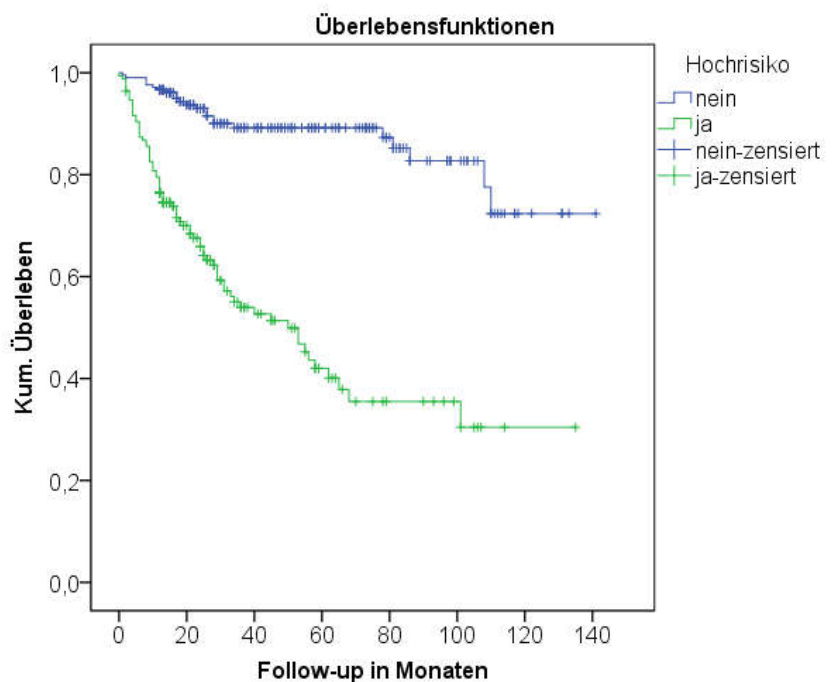


Abb. 12: Überlebenskurven - Hochrisiko

zeigte sich als höchst signifikant in der univariaten Analyse. Da sie sich jedoch über darauffolgende Variablen definiert, wurde sie in die multivariate Analyse nicht mit einbezogen. Wie die Kaplan-Meier-Grafik in Abb. 12 allerdings demonstriert, konnte auch innerhalb des Log-Rank-Tests ein höchst signifikanter ($P < 0,001$) Unterschied zwischen den Überlebenskurven von Hochrisiko- und Normalrisiko-Patienten festgestellt werden.

3.4.2 Multivariate Analysen der präoperativen Empfängervariablen

In der multivariaten Analyse höchst signifikant ($P < 0,001$) in Bezug auf ein Transplantatversagen zeigten sich die Variablen Indikation (insbesondere eine drohende oder akute Perforation bei nicht-infektiösen Ulzera / Descemetozele), eine vorausgegangene Amöbenkeratitis, ein Compliance-Problem sowie ein bestehender Diabetes mellitus. Das höchste relative Risiko bestand mit einer HR von 32,3 respektive 30,2 für die Indikation drohende oder akute Perforation bei nicht-infektiösen Ulzera / Descemetozele sowie für eine vorausgegangene Amöbenkeratitis (Tabelle 6). Hoch signifikant ($P < 0,01$) testeten wir die Indikationen infektiöse Keratitiden, Trauma, Dekompensation bei Glaukom sowie Dekompensation bei anderer Ursache,

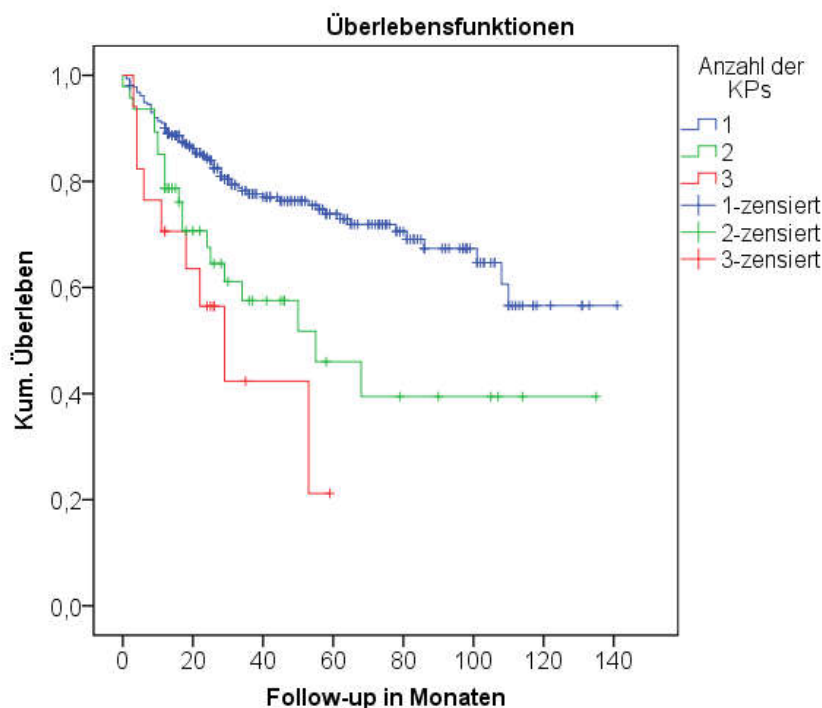


Abb.13: Überlebenskurven - Anzahl der KPs

ein unreguliertes Glaukom, eine systemische atopische Komorbidität sowie der Linsenstatus. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Abb. 13) lassen einen höchst signifikanten Unterschied (Log-Rank-Test: $P < 0,001$) in der Versagen- bzw. Überlebensrate (ÜR) zwischen Patienten

eine Limbusnahe Tx / Limbo-KP, ein Hornhaut-Ödem, eine bestehende Autoimmunerkrankung sowie eine VKL. Signifikant ($P < 0,05$) zusammenhängend mit einem Transplantatversagen waren das Empfängeralter, die Indikationen vorausgegangenes Tx-Versagen und Verätzung, die Anzahl der KPs am ipsilateralen Auge, eine KP à chaud,

mit einer, zwei oder bereits drei am ipsilateralen Auge durchgeführten Keratoplastiken erkennen.

Tabelle 6: Ergebnisse - Empfängervariablen präoperativ

Empfängervariablen präoperativ	Gesamtkollektiv n=377 (%)	Versager n = 100 (%)	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
			P	HR	95% KI	P	HR	95% KI
Alter des Empfängeres in Jahren (MW*)	51,3	60,2	< 0,001	1,03	1,02-1,04	0,024	1,02	1,00-1,03
Geschlecht	—	—	0,662	0,91	0,61-1,37	—	—	—
männlich	228 (60,5%)	61 (61,0%)	Referenz	—	—	—	—	—
weiblich	149 (39,5%)	39 (39,0%)	—	—	—	—	—	—
Lateralität	—	—	0,538	0,88	0,60-1,31	—	—	—
Rechtes Auge	179 (47,5%)	51 (51,0%)	Referenz	—	—	—	—	—
Linkes Auge	198 (52,5%)	49 (49,0%)	—	—	—	—	—	—
Indikation	—	—	< 0,001	—	—	< 0,001	—	—
Keratokonius	101 (26,8%)	2 (2,0%)	Referenz	—	—	Referenz	—	—
Fuchssche ED	37 (9,8%)	4 (4,0%)	0,027	6,79	1,24-37,15	0,163	3,52	0,60-20,64
infektiöse Keratitiden	47 (12,5%)	19 (19,0%)	< 0,001	32,46	7,53-139,97	0,006	8,93	1,89-42,24
n. infek. U./D.	26 (6,9%)	14 (14,0%)	< 0,001	58,42	13,17-259,03	< 0,001	32,33	6,59-158,76
Transplantat-Versagen	44 (11,7%)	21 (21,0%)	< 0,001	35,92	8,40-153,53	0,041	5,76	1,08-30,79
HH-Stromadystroph. / Dysg.	12 (3,2%)	1 (1,0%)	0,180	5,18	0,47-57,08	0,303	3,57	0,32-40,36
Bullöse Keratopathie	40 (10,6%)	11 (11,0%)	< 0,001	21,83	4,83-98,73	0,063	4,78	0,92-24,81
Hornhaut-Narbe	14 (3,7%)	3 (3,0%)	0,009	10,92	1,82-65,44	0,068	5,57	0,88-35,23
Verätzung	9 (2,4%)	3 (3,0%)	< 0,001	33,78	5,60-203,75	0,026	9,53	1,30-69,77
Trauma	23 (6,1%)	8 (8,0%)	< 0,001	23,80	5,04-112,52	0,001	15,78	3,04-81,98
Dekomp. bei Glaukom	8 (2,1%)	7 (7,0%)	< 0,001	82,30	16,95-399,53	0,006	13,76	2,13-88,80
Dekomp. anderer Ursache	16 (4,2%)	7 (7,0%)	< 0,001	28,05	5,82-135,26	0,004	11,49	2,20-59,85
Hochrisiko	167 (44,3%)	77 (77,0%)	< 0,001	6,00	3,74-9,62	—	—	—
Vaskularisation	79 (21,0%)	34 (34,0%)	< 0,001	2,21	1,46-3,34	0,179	—	—
Vordere Synechien	30 (8,0%)	8 (8,2%)	0,744	1,13	0,55-2,33	—	—	—
Re-KP	64 (17,0%)	29 (29,0%)	< 0,001	2,45	1,59-3,79	0,396	—	—
Anzahl KP (MW*)	1,2	1,4	< 0,001	1,96	1,45-2,65	0,036	1,92	1,04-3,53
eine	313 (83,0%)	71 (71,0%)	—	—	—	—	—	—
zwei	47 (12,5%)	20 (20,0%)	—	—	—	—	—	—
drei	17 (4,5%)	9 (9,0%)	—	—	—	—	—	—
KP à chaud	15 (4,0%)	10 (10,0%)	< 0,001	6,14	3,14-12,01	0,026	2,80	1,13-6,90
Limbusnahes Tx / Limbo-KP	8 (2,1%)	5 (5,0%)	0,005	3,60	1,46-8,89	0,006	4,65	1,56-13,88
Ocular surface disease	16 (4,2%)	8 (8,0%)	0,014	2,49	1,21-5,13	0,954	—	—
Limbusstammzellinsuffizienz	15 (4,0%)	9 (9,0%)	0,001	3,28	1,65-6,54	0,106	—	—
Z. n. Herpeskeratitis	47 (12,5%)	20 (20,0%)	0,002	2,20	1,34-3,61	0,540	—	—
Z. n. Amöbenkeratitis	4 (1,1%)	3 (3,0%)	< 0,001	8,29	2,60-26,41	< 0,001	30,22	7,59-120,28
Glaukom normal	32 (8,5%)	14 (14,0%)	0,011	2,09	1,19-3,69	0,050	1,98	0,99-3,64
Glaukom unreguliert	21 (5,6%)	18 (18,0%)	< 0,001	4,90	2,93-8,18	0,010	2,76	1,28-5,97
Z. n. Glaukom-OP	—	—	< 0,001	—	—	0,174	—	—
keine	354 (93,9%)	82 (82,0%)	Referenz	—	—	Referenz	—	—
OP / TET	19 (5,0%)	15 (15,0%)	< 0,001	4,45	2,56-7,74	0,287	—	—
Laserung / CPC	4 (1,1%)	3 (3,0%)	0,042	3,33	1,05-10,57	0,483	—	—
Compliance-Problem	33 (8,8%)	14 (14,0%)	0,022	1,94	1,10-3,41	< 0,001	7,27	3,47-15,19
Säugling / Kind	28 (7,4%)	5 (5,0%)	0,425	0,69	0,28-1,71	—	—	—
Hornhaut-Ödem	80 (21,2%)	39 (39,0%)	< 0,001	3,12	2,08-4,68	0,004	2,02	1,25-3,27
Syndrom	—	—	0,338	—	—	—	—	—
keines	354 (93,9%)	91 (91,0%)	Referenz	—	—	—	—	—
anderes	15 (4,0%)	6 (6,0%)	0,153	1,83	0,80-4,18	—	—	—
Trisomie 21	8 (2,1%)	3 (3,0%)	0,670	1,29	0,41-4,06	—	—	—
Tx-Versagen Partnerauge	11 (2,9%)	2 (2,0%)	0,264	0,45	0,11-1,83	—	—	—
Diabetiker	39 (10,3%)	21 (21,0%)	< 0,001	2,61	1,61-4,23	< 0,001	3,06	1,69-5,54
syst. Komorbiditäten atopisch	—	—	< 0,001	—	—	0,018	—	—
keine	331 (87,8%)	80 (80,0%)	Referenz	—	—	Referenz	—	—
Asthma	16 (4,3%)	4 (4,0%)	0,963	0,98	0,36-2,67	0,184	2,09	0,71-6,20
atopische Dermatitis	9 (2,4%)	4 (4,0%)	0,158	2,06	0,75-5,64	0,432	1,60	0,49-5,19
andere Automimmunerkennung	4 (1,1%)	4 (4,0%)	< 0,001	18,52	6,44-53,26	0,001	9,91	2,68-36,63
rheumatische Erkrankung	17 (4,5%)	8 (8,0%)	0,034	2,20	1,06-4,55	0,615	1,25	0,53-2,96
Schilddrüsenerkrankung	53 (14,1%)	17 (17,0%)	0,401	1,25	0,74-2,11	—	—	—
Z. n. Netzhaut-OP	33 (8,8%)	19 (19,0%)	< 0,001	2,61	1,58-4,30	0,706	—	—
Status der Linse	—	—	< 0,001	—	—	0,040	—	—
Phakie	229 (60,7%)	35 (35,0%)	Referenz	—	—	Referenz	—	—
Pseudophakie	96 (25,5%)	40 (40,0%)	< 0,001	3,62	2,29-5,71	0,063	1,77	0,97-3,22
Aphakie	37 (9,8%)	16 (16,0%)	< 0,001	3,20	1,77-5,78	0,528	1,29	0,59-2,82
VKL	15 (4,0%)	9 (9,0%)	< 0,001	5,94	2,84-12,46	0,006	3,61	1,44-9,04

*MW = Mittelwerte

3.4.3 Indikationen zur perforierenden Keratoplastik

Tabelle 7: Indikationen - Häufigkeiten

Indikation	n (%)	davon Versagen n (%)	ÜR* gesamt	ÜR* 2 Jahre	ÜR* 5 Jahre
Keratokonus	101 (26,8%)	2 (2,0%)	98,0%	99,0%	99,0%
Fuchssche ED	37 (9,8%)	4 (10,8%)	89,2%	96,2%	86,5%
infektiöse Keratitiden	47 (12,5%)	19 (40,4%)	59,6%	72,3%	44,9%
n. infek. U. / D. ¹	26 (6,9%)	14 (53,8%)	46,2%	50,8%	34,8%
Transplantat-Versagen	44 (11,7%)	21 (47,7%)	52,3%	65,8%	39,4%
HH-Stromadystroph. / -Dysg. ²	12 (3,2%)	1 (8,3%)	91,7%	90,0%	90,9%
Bullöse Keratopathie	40 (10,6%)	11 (27,5%)	72,5%	78,7%	61,2%
Hornhaut-Narbe	14 (3,7%)	3 (21,4%)	78,6%	92,9%	92,9%
Verätzung	9 (2,4%)	3 (33,3%)	66,7%	66,7%	66,7%
Trauma	23 (6,1%)	8 (34,8%)	65,2%	72,6%	67,0%
Dekomp. ³ bei Glaukom	8 (2,1%)	7 (87,5%)	12,5%	62,5%	16,7%
Dekomp. ³ anderer Ursache	16 (4,2%)	7 (43,8%)	56,3%	68,2%	58,4%

*ÜR = Überlebensrate, ¹ akute / drohende Perforation bei nicht-infektiösen Ulcera / Descemetocelle,

² Hornhaut-Stromadystrophien / Dysgenesien, ³ Dekomp. = Dekompensation

Unter den 377 beobachteten Patienten ergaben die vier häufigsten Indikationen zusammen insgesamt 61,6% der Indikationsstellungen. Diese waren in absteigender Reihenfolge Keratokonus, infektiöse Keratitiden, ein vorangegangenes Transplantatversagen sowie eine bullöse Keratopathie (Abb. 14). Zu den einzelnen Häufigkeiten siehe Tabelle 7.

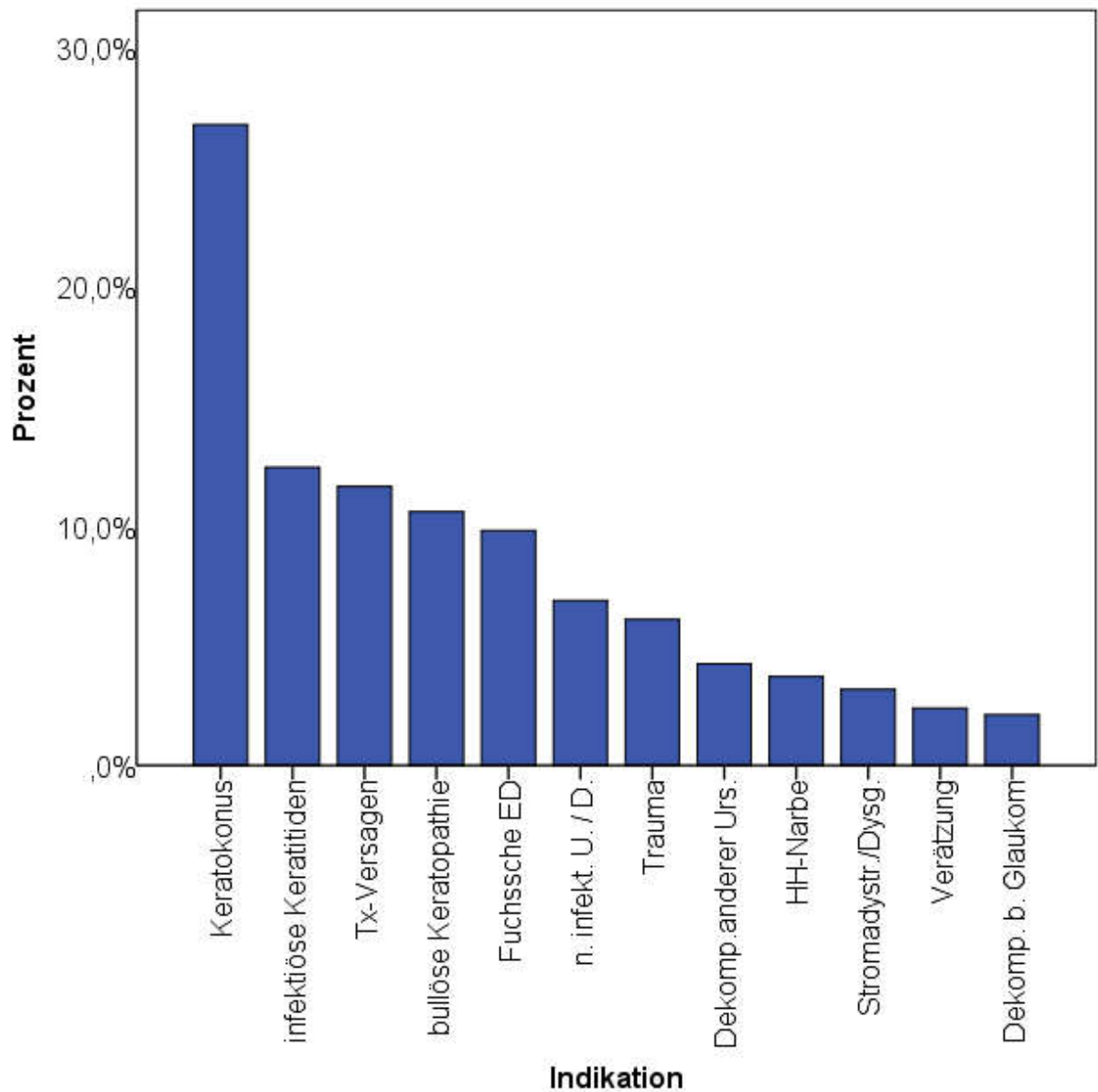
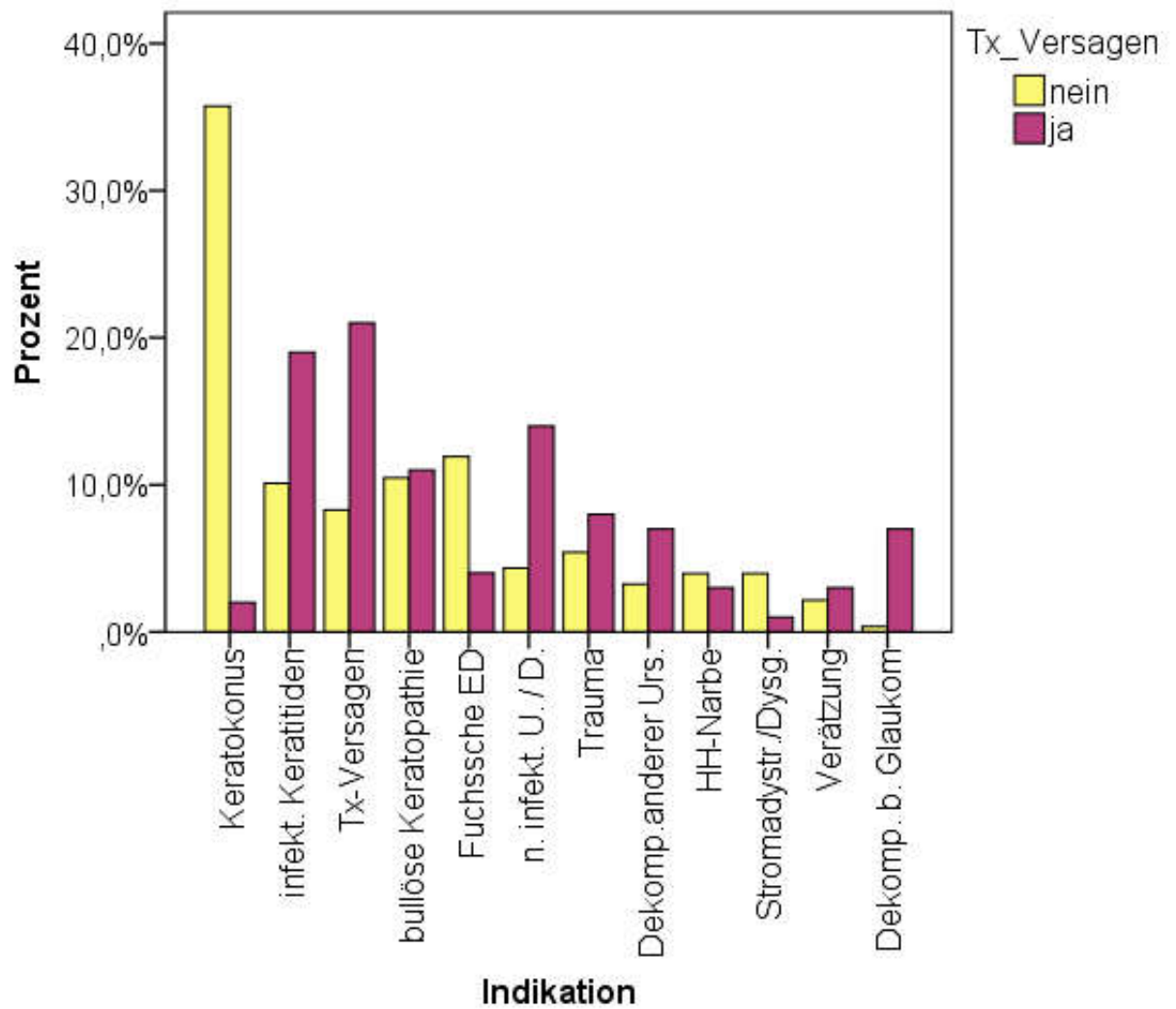


Abb. 14: Indikationen für eine Keratoplastik

Die drei Indikationen mit den höchsten Überlebenswahrscheinlichkeiten und somit niedrigsten Versagensraten waren Keratokonus, Hornhaut-Stromadystrophien / -Dysgenesien sowie Fuchssche Endotheldystrophie. Diejenigen mit den höchsten Versagensraten waren ein vorangegangenes Transplantatversagen, drohende oder akute Perforation bei nicht-infektiösen Ulzera / Descemetozele sowie Dekompensation bei Glaukom (Abb. 15).

Abb. 15: Verteilung Indikationen Versager / Nicht-Versager

3.5 Perioperative Empfängervariablen

Der durchschnittliche Durchmesser aller Transplantate betrug 7,77 mm (SD 0,68, range 4,00-13,00 mm), das mittlere Empfängerbett lag bei 7,54 mm (SD 0,67, range 4,00-13,00 mm). Unter den Versagern waren range und mittlerer Durchmesser sowohl von Transplantat (Mittel 7,87 mm, SD 1,00, range 4,00-13,00 mm) als auch von Empfängerbett (Mittel 7,65 mm, SD 1,00, range 4,00-13,00 mm) im Durchschnitt größer als bei den Nichtversagern. Hier lag die mittlere Transplantatgröße bei 7,73 mm (SD 0,52, range 5,10-10,50 mm) und die mittlere Empfängerbett-Größe bei 7,50 mm (SD 0,50, range 5,00-10,00 mm) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Ergebnisse - Empfängervariablen perioperativ

Empfängervariablen perioperativ	Gesamtkollektiv n=377 n (%)	Versager n = 100 n (%)	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
			P	HR	95% KI	P	HR	95% KI
Art der OP	—	—	< 0,001	—	—	< 0,001	—	—
pKP	300 (79,6%)	63 (63,0%)	Referenz	—	—	Referenz	—	—
re-pKP	64 (17,0%)	29 (29,0%)	< 0,001	2,74	1,76 - 4,26	< 0,001	2,82	1,77 - 4,48
pKP à chaud	13 (3,4%)	8 (8,0%)	< 0,001	6,94	3,27 - 14,72	< 0,001	5,99	2,76 - 13,03
Co-OP	—	—	0,314	—	—	—	—	—
keine	298 (79,0%)	75 (75,0%)	Referenz	—	—	—	—	—
Triple-OP	52 (13,8%)	14 (14,0%)	0,532	1,20	0,68 - 2,13	—	—	—
ppV	15 (4,0%)	6 (6,0%)	0,152	1,84	0,80 - 4,22	—	—	—
Linsenaustausch / -implantation	12 (3,2%)	5 (5,0%)	0,207	1,79	0,72 - 4,44	—	—	—
Größe Transplantat in mm (MW)*	7,77	7,87	0,041	1,31	1,01 - 1,70	0,057	0,16	0,02 - 1,04
Größe Empfängerbett in mm (MW)*	7,54	7,65	0,016	1,35	1,06 - 1,71	0,051	7,03	0,99 - 49,93
Endothelzellzahl (MW)*	2694	2648	0,004	0,99	0,99 - 1,00	0,025	0,99	0,99 - 1,00

*Mittelwerte

Die in unserer Arbeit berücksichtigten kombinierten Eingriffe (oder auch „Co-OPs“) waren die sogenannte Triple-Operation, durchgeführt bei 52 Patienten, die Pars Plana Vitrektomie (ppV), durchgeführt bei 15 Patienten, sowie ein Linsenaustausch bzw. eine Linsenimplantation bei vorhergehender Aphakie, durchgeführt bei 12 Patienten. Insgesamt unter-

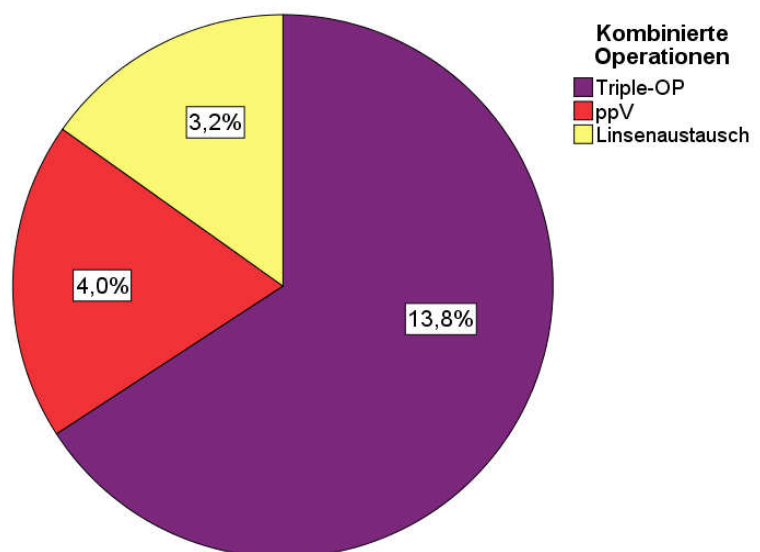


Abb. 16: Kombinierte Eingriffe

zogen sich 79 (21%) Patienten einem kombinierten Eingriff (Abb. 16).

3.5.1 Univariate Analysen der perioperativen Empfängervariablen

Die univariate Einzel-Analyse ergab für fast alle perioperativen Parameter einen signifikanten Zusammenhang mit einem Transplantat-Versagen. Einzige Ausnahme bildete hierbei eine gleichzeitig durchgeführte, kombinierte Operation (Tabelle 8). Das höchste relative Risiko konnte für eine pKP à chaud angegeben werden (HR = 6,94).

3.5.2 Multivariate Analysen der perioperativen Empfängervariablen

Die multivariate zeigte analog zur univariaten Analyse einen *höchst signifikanten* Einfluss für die Art der Operation ($P < 0,001$), sowie einen signifikanten Einfluss für die Endothelzell-dichte des Transplantats ($P = 0,025$) (Tabelle 8).

3.6 Postoperative Empfängervariablen

Tabelle 9: Ergebnisse - Empfängervariablen postoperativ

Empfängervariablen postoperativ	Gesamtkollektiv n=377(%)	Versager n=100(%)	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
			P	HR	95%KI	P	HR	95%KI
Astigmatismus in dpt (MW)	4,48	6,53	< 0,001	1,11	1,05-1,17	0,025	1,05	1,01-1,10
IOD max in mmHg (MW)	21,90	26,08	< 0,001	1,05	1,03-1,07	0,401	—	—
Glaukom-Medikation	137 (36,3%)	61 (61,0%)	< 0,001	2,85	1,90-4,25	< 0,001	2,87	1,88-4,37
Glaukom-OP	—	—	0,079	—	—	0,735	—	—
keine	356 (94,4%)	90 (90,0%)	Referenz	—	—	Referenz	—	—
OP / TET	2 (0,5%)	1 (1,0%)	0,695	1,49	0,21-10,67	0,681	—	—
Laserung / CPC	19 (5,0%)	9 (9,0%)	0,026	2,19	1,10-4,35	0,492	—	—
Katarakt-OP	41 (10,9%)	12 (12,0%)	0,627	0,86	0,47-1,58	—	—	—
Netzhaut-OP	25 (6,6%)	15 (15,0%)	< 0,001	3,16	1,82-5,48	0,004	2,30	1,31-4,02
BH- / HH-OP	33 (8,8%)	20 (20,0%)	< 0,001	3,14	1,92-5,14	0,575	—	—
io OP andere	30 (8,0%)	11 (11,0%)	0,201	1,51	0,80-2,82	—	—	—
YAG-Kapsulotomie	23 (6,1%)	5 (5,0%)	0,208	0,56	0,23-1,38	—	—	—
Wunddehiszenz	—	—	< 0,001	—	—	0,238	—	—
keine	304 (80,6%)	66 (66,0%)	Referenz	—	—	Referenz	—	—
Stufe mit Abwarten	48 (12,7%)	21 (21,0%)	< 0,001	2,56	1,56-4,19	0,118	—	—
Stufe mit Nahtnachlegung	25 (6,6%)	13 (13,0%)	0,013	2,13	1,17-3,87	0,729	—	—
Nahtproblem	113 (30,0%)	45 (45,0%)	< 0,001	2,25	1,52-3,34	0,004	1,85	1,22-2,82
Epitheldefekt	33 (8,8%)	24 (24,0%)	< 0,001	4,54	2,86-7,20	0,009	2,13	1,21-3,74
Vaskularisationen	100 (26,5%)	55 (55,0%)	< 0,001	3,64	2,45-5,40	0,186	—	—
Keratitis / Ulkus	—	—	< 0,001	—	—	< 0,001	—	—
keine	318 (84,4%)	64 (64,0%)	Referenz	—	—	Referenz	—	—
steril	15 (4,0%)	4 (4,0%)	0,378	1,58	0,57-4,33	0,938	1,04	0,37-2,95
infektiös	34 (9,0%)	25 (25,0%)	< 0,001	6,37	3,99-10,17	< 0,001	3,49	2,05-5,95
HSV	10 (2,7%)	7 (7,0%)	< 0,001	4,29	1,96-9,41	0,502	1,34	0,57-3,15
Vordere Synechien	60 (16,0%)	22 (22,0%)	0,163	1,40	0,87-2,25	—	—	—
Abstoßungsreaktion	85 (23,8%)	47 (58,8%)	< 0,001	3,48	2,35-5,17	< 0,001	2,65	1,77-3,98

dpt = Dioptrien, IOD = intraokularer Druck, TET = Trabekulektomie, CPC = Cyclophotocoagulation, BH = Bindehaut, HH = Hornhaut, io = intraokular

Der postoperative Astigmatismus (gemessen frühestens 3 Monate nach Nahtentfernung) betrug im Mittel 4,48 dpt (SD 4,11, range 0,00-48,90 dpt). Die Gruppe der Versager wies im Durchschnitt einen signifikant höheren mittleren Astigmatismus auf ($6,53 \pm 8,99$ dpt, range 0,80-48,90 dpt) als die Gruppe der Nicht-Versager ($4,21 \pm 2,86$ dpt, range 0,00-16,40 dpt). Der postoperativ gemessene maximale Augeninnendruck betrug insgesamt im Mittel $21,90 \pm$

8,84 mmHg (range 5,00-65,00 mmHg). Bei Patienten mit einem Transplantatversagen maß der mittlere IOP $26,08 \pm 10,38$ mmHg (range 7,00-65,00 mmHg), bei Patienten ohne Versagen $20,35 \pm 7,67$ mmHg (range 5,00-50,00 mmHg) (Tabelle 9).

3.6.1 Univariate Analysen der postoperativen Empfängervariablen

Die meisten der postoperativen Parameter waren in der univariaten Analyse statistisch signifikant mit dem Überleben des Transplantats verbunden (Tabelle 9). Ausnahmen hiervon bildeten eine postoperativ durchgeführte Glaukom-Operation (TET), eine YAG-Kapsulotomie sowie andere durchgeführte intraokulare Operationen. Auch postoperativ bestehende anteriore Synechien zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss.

3.6.2 Multivariate Analysen der postoperativen Empfängervariablen

7 der 16 univariat getesteten Variablen zeigten sich auch nach Berücksichtigung der Interaktionseffekte mittels multivariater Analyse signifikant mit einem Transplantatversagen zusammenhängend (Tabelle 9). Dazu gehörte ein postoperativ hoher Astigmatismus, die Notwendigkeit der Gabe Augeninnendruck senkender Medikation, eine postoperativ durchgeführte Operation an der Netzhaut, auftretende Nahtprobleme, ein persistierender Epitheldefekt, eine mikrobielle Keratitis sowie eine Abstoßungsreaktion. Auch mittels Log-Rank-Test unterschieden sich die Überlebenskurven der Patienten mit und ohne durchlebter Abstoßungsreaktion auf höchst signifikantem Niveau ($P < 0,001$) (Abb. 17).

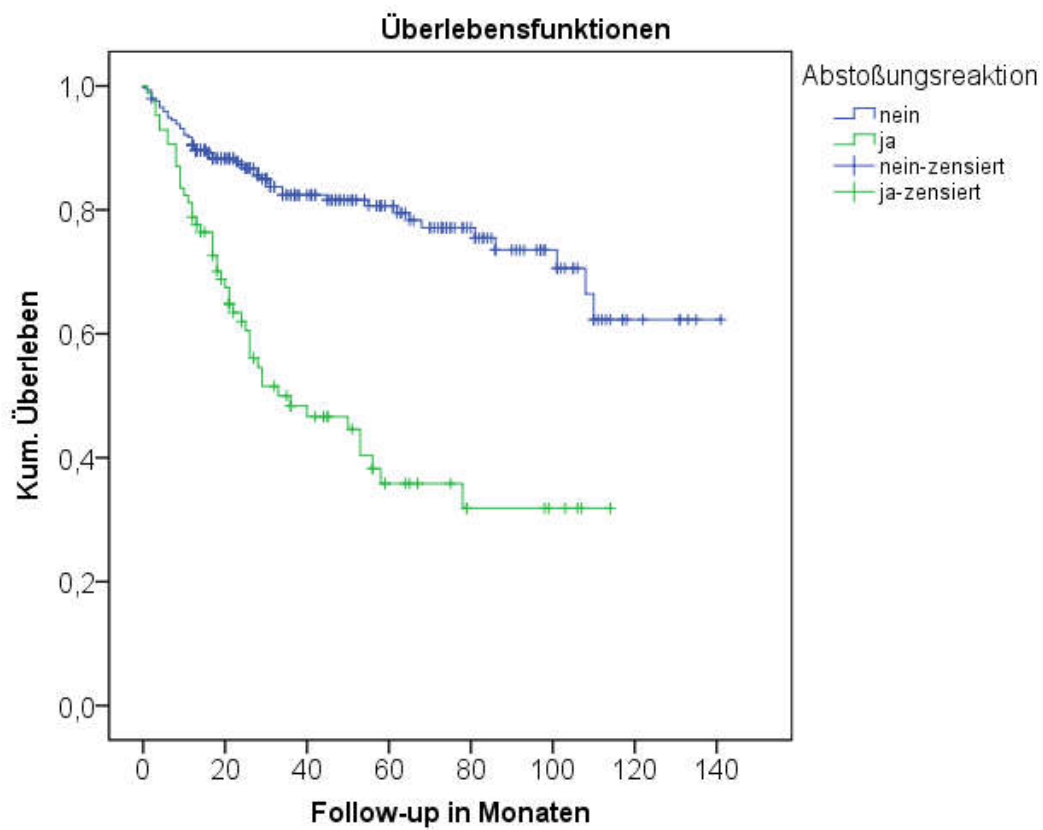


Abb. 17: Überlebenskurven Abstoßungsreaktion

4. Diskussion

4.1 Transplantatüberleben

Das Gesamt-Überleben, sprich der Anteil der Transplantationen ohne Versagen, lag in dieser Studie bei 73,5%. Das mittlere Follow-up erstreckte sich über $39,3 \pm 32,3$ Monate, vergleichbar mit Thompson et al., die in ihrer Studie über 3992 Transplantate ebenfalls das Langzeitüberleben nach pKP untersuchten (mittleres Follow-up: 43 ± 34 Monate) [38]. Das durchschnittliche Follow-up der meisten vergleichbaren Studien betrug zwischen 25 und 61 Monaten [24, 87, 88, 125, 131]. Die Versagensrate betrug 26,5%, das mediane Überleben 40 Monate.

Inoue et al. geben das allgemeine Transplantatüberleben mit einem dem unseren sehr ähnlichen Wert von 72,2% an [87], Fasolo et al. dagegen mit einem relativ hohen Wert von 89,3% [125]. Die von Fasolo et al. untersuchte Patienten-Population allerdings bestand fast zur Hälfte aus Keratokonus-Patienten (49,1%) [125]. Diese leichte Verzerrung des Kollektivs könnte die niedrige Versagensrate von 10,7% bei Fasolo et al. durchaus erklären. Wie bereits angesprochen, obliegt gewissen Indikationen eine sehr hohe Überlebensrate [38, 88, 99, 181]. Studien mit einem hohen Anteil an Keratokonus-Patienten (bzw. allgemein Studien, deren Patienten-Populationen sich zu einem Großteil an Niedrigrisiko-Patienten orientierten) werden aufgrund des sogenannten *selection bias* folglich auch bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten aufweisen können [24, 38]. Unsere Studienpopulation dagegen umfasste eine sehr große Bandbreite an Indikationen (was auch an der zentralen universitären Einrichtung unserer Augenklinik lag), mit einem Anteil an Hochrisiko-Patienten, der fast die Hälfte des gesamten Patientenkollektivs ausmachte (44,3%). Eine andere Studie, die in ihrer Auswertung zwischen den verschiedenen Risikotypen unterschied, mag das Thema *selection bias* nochmals verdeutlichen: Khaireddin et al. berichteten von 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von je 93%, 88% und 67% für Niedrigrisiko-Patienten, im Gegensatz zu deutlich niedrigeren 73%, 43% und 38% für Hochrisikopatienten [182]. Angesichts der Tatsache, dass die Patientenpopulation unserer Studie ungefähr je zur Hälfte aus Niedrigrisiko- und Hochrisiko-Patienten bestand, sind diese Ergebnisse durchaus vergleichbar. Unsere 1-, 5-, und 10-Jahres-ÜR lagen je ungefähr in der Mitte der von Khaireddin et al. angegebenen Werte.

In unserer Studie betrugen die 1-, 2-, 3-, 4-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten respektive 87,8%, 81,0%, 73,6%, 72,5%, 68,4% und 53,3%. Diese liegen innerhalb der großen Bandbreite an variierenden Überlebensraten, welche in zahlreichen Studien bereits dokumentiert wurden. 2-Jahres-Überlebensraten reichten hier von 56-96%, 5-Jahres-Überlebensraten ließen sich zwischen 36-93% finden [24, 42, 88, 93-100, 183, 184].

Unsere Ergebnisse ähnelten sehr den Überlebenswahrscheinlichkeiten von Williams et al. im Rahmen ihrer Langzeitstudie über 10.952 kornealen Transplantaten. Die von ihnen präsentierten Zahlen lagen bei 86% (1 Jahr postoperativ), 73% (5 Jahre), 62% (10 Jahre) und 55% (15 Jahre) [4]. Auch eine australische Langzeit-Studie über 18.686 Keratoplastiken veröffentlichte tendenziell gleichgeartete Überlebenswahrscheinlichkeiten von 87% (1 Jahr), 73% (5 Jahre), 60% (10 Jahre) und 46% (15 Jahre) [130], ebenso wie Sit et al. in ihrer Studie über 468 Keratoplastiken (2-Jahres-ÜW: 78,8%, 5-Jahres-ÜW: 64,5%) [88].

Thompson et al. unterschieden hinsichtlich eines Transplantatüberlebens zwischen primärer Keratoplastik und Re-Keratoplastik. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten einer primären KP lagen bei 90% (5 Jahre) respektive 82% (10 Jahre), die einer Re-KP bei 53% (5 Jahre) sowie 41% (10 Jahre) [38]. Unsere Ergebnisse lieferten hierzu etwas niedrigere Überlebensraten von 73,9% (5 Jahre) und 56,6% (10 Jahre) für eine primäre KP, sowie 40,5% (5 Jahre) und 34,7% (10 Jahre) für eine Re-KP.

Gal et al. gaben in ihrer Studie über 1.090 Niedrigrisiko-Patienten das 5-Jahres-Überleben mit 86% an [124]. Ähnliche Ergebnisse wie die unseren dagegen lieferte eine englische Studie über 1.096 Keratoplastiken mit einer 5-Jahres-ÜR von 66% [185] oder die Untersuchungen von Muraine et al. mit einer 5-Jahres-ÜR von 59% und einer 10-Jahres-ÜR von 50% [36].

66 der insgesamt 100 versagten Transplantate (66,0%) versagten innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre, davon 46 im ersten postoperativen Jahr (46,0%). Über die Hälfte der Transplantatversagen ereignete sich also in den ersten zwei Jahren nach Keratoplastik. Dieses Ergebnis geht einher mit den Berichten von Thompson et al., welche das höchste Risiko für ein Transplantatversagen in den ersten beiden Jahren nach Transplantation feststellten [38]. Das letzte dokumentierte Transplantatversagen unserer Studie ereignete sich nach ungefähr 9 Jahren (110 Monaten), das längste Follow-up betrug annähernd 12 Jahre (141 Monate).

4.2 Risikofaktoren für ein Transplantatversagen

In unserer Studie über 377 penetrierende Keratoplastiken an der Augenklinik der LMU München konnten im Rahmen der univariaten Analyse 38 Risikofaktoren identifiziert werden, die

das Risiko eines Transplantatversagens signifikant erhöhten. Die Ergebnisse einer univariaten Analyse allerdings müssen stets mit Umsicht interpretiert werden. Sie stellen Einzelanalysen dar. Die Möglichkeit einer gegenseitigen Beeinflussung einiger Variablen kann hierbei nicht ausgeschlossen werden. Daher unterzogen wir die univariat signifikanten Variablen in einem zweiten Schritt auch einer multivariaten Analyse. Ziel war, Interaktionseffekte zwischen einzelnen Variablen zu detektieren und somit unabhängige Risikofaktoren für ein Transplantatversagen herauszufiltern. Die angewandte Cox-Regression zog hierbei auch den Aspekt der Zeit mit in Betracht. Letztendlich konnten 22 unabhängige Risikofaktoren für ein Transplantatversagen identifiziert werden.

4.2.1 Spendervariablen

Die bestehende Literatur bietet zurzeit noch im Verhältnis relativ wenige Informationen bezüglich der Spendervariablen und ihres Einflusses auf ein Transplantatversagen [89, 181]. Gerade jedoch die Risikofaktoren auf Seiten des Spenders bedürfen einer intensiven Betrachtung, da sie durch Auswahl der Transplantate zu einem gewissen Grad beeinflussbar und somit vermeidbar wären. Dies steht im Gegensatz zu den Risikofaktoren auf Seiten des Patienten, welche häufig schlichtweg so gegeben und somit oft nicht vermeidbar (wenn auch zum Teil modifizierbar) sind.

Die Frage, ob das Spenderalter einen Einfluss auf das Überleben des gespendeten Transplantats ausübt, ist gerade in einer immer älter werdenden Gesellschaft von höchstem Belang. In den Vereinigten Staaten von Amerika waren bereits 2008 fast die Hälfte aller Spender über 60 Jahre alt [124].

Das mittlere Spenderalter lag in unserer Kohorte bei $44,6 \pm 16,4$ Jahre, vergleichbar einem medianen Spenderalter von 55 Jahren bei Sit et al. [88]. Die einzig signifikant mit einem Transplantatversagen zusammenhängenden Spendervariablen waren in unseren Untersuchungen zum einen tatsächlich das Alter des Spenders ($P < 0,001$, $HR = 1,02$) zum anderen die präoperativ gemessene Endothelzellzahl des Transplantats ($P = 0,004$, $HR = 0,99$). Das Risiko eines Versagens stieg somit mit zunehmendem Alter des Spenders an und sank dagegen mit zunehmender Endothelzellichte. Ein hohes Alter zeigte sich also als Risiko-, eine hohe Endothelzellzahl als protektiver Faktor für ein Transplantatüberleben. Dieses Ergebnis überrascht nicht. Die menschliche Hornhaut verändert sich mit zunehmendem Alter zusehends, insbesondere die Endothelzellschicht. Der Zusammenhang zwischen höherem Alter und damit einhergehendem graduellen Verlust der Endothelzellzahl ist in der Literatur bereits zahlreich dokumentiert [124, 186-191]. Mit höherem Alter einhergehend steigt die Anzahl zellulärer

Pleomorphismen und Polymegatismen, die Zellen verlieren zunehmend ihre ursprüngliche hexagonale Form [186]. Auch unseren Berechnungen mittels Pearson-Korrelation zufolge korrelierte das Spenderalter mit der Endothelzellzahl negativ auf höchst signifikantem Niveau ($P < 0,001$, $r = -0,382$). Dies bedeutet, dass auch nach unseren Berechnungen ein höheres Spenderalter mit einer niedrigeren Endothelzelldichte assoziiert war. Dieser Zusammenhang legt den Schluss nahe, dass das Alter des Spenders insgesamt einen eher geringen Einfluss ausübt, solange die Qualität der Hornhäute älterer Spender (inklusive einer adäquaten Endothelzelldichte) überprüft wird [124, 192].

Es ist daher zu vermuten, dass die Endothelzellzahl den einflussreicheren Prädiktor für ein letztendliches Transplantatversagen darstellt [4, 187] und es daher keinen Grund dafür geben kann, ältere Patienten von einer Hornhaut-Spende auszuschließen, solange die Dichte der Endothelzellen ein annehmbares Maß aufweist. Dem Endothel wird als stoffwechselaktivste und zugleich empfindlichste Schicht eine zentrale Rolle in der Transparenz und somit Qualität der Hornhaut zugeschrieben. Ein Hauptkriterium zur Beurteilung der Endothelzellschicht ist neben Vitalität und Morphologie der Zellen insbesondere die Dichte des Endothels. Ein intaktes Endothel garantiert den fortwährenden Dehydratationszustand der Hornhaut und somit ihre Transparenz [193-195].

Aufgrund der lediglich zwei univariat signifikanten Spendervariablen und ihrer Korrelation untereinander wurde eine Auswertung mittels multivariater Analyse überflüssig. Aus klinischen Gesichtspunkten entschieden wir uns daher, die Endothelzellzahl als den klinisch wichtigeren und vor allem beeinflussbareren Risikofaktor in die multivariate Analyse der perioperativen Empfängervariablen mit einzubeziehen, um hier eventuelle Interaktionseffekte detektieren zu können.

Die in der Literatur beschriebenen Angaben bezüglich eines Einflusses von Spenderalter und Endothelzelldichte sind generell sehr konträr: Fasolo et al. z. B. sahen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Spenderalter und einem Transplantatüberleben [125], Sugar et al. keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Endothelzelldichte und Transplantatversagen [89]. Rahman et al. sprachen überhaupt keiner der Spendervariablen einen signifikanten Einfluss auf ein Versagen des Transplantats zu, weder dem Spenderalter noch der Endothelzelldichte [24].

Andere Studien dagegen – wie die von Wilhelmus et al. – attestierten z. B. einem höheren Spenderalter durchaus negative Effekte auf das Transplantat-Überleben [196]. Gal et al. sahen in einer explorativen Analyse zwar keinen statistisch signifikanten Zusammenhang, aber eine

Tendenz für eine Assoziation zwischen Spenderalter und Transplantatüberleben, sowie zwischen jüngerem Spenderalter und höherer Endothelzelldichte [124]. Williams et al. identifizierten das Spenderalter als signifikanten Risikofaktor für ein Transplantatversagen mit einer Hazard Ratio von 1,05 für jedes zusätzliche Jahrzehnt [4] und auch Yamagami et al. berichteten über ein erhöhtes Risiko bei höherem Spenderalter mit einem relativen Risiko von 1,3 [106]. Ing et al. attestierten einem höheren Spenderalter ein relatives Risiko von 1,4, die Endothelzelldichte des Transplantats hatte ihrer Meinung nach keinen Einfluss [93]. Unseren Untersuchungen bezüglich der Endothelzelldichte dagegen entsprachen die Ergebnisse von Nishimura et al. Sie beobachteten im Rahmen ihrer Studie über 389 Keratoplastiken, dass die überlebenden Transplantate im Mittel eine höhere präoperative Endothelzelldichte aufwiesen als die versagenden Transplantate [190].

Die Tatsache, dass weder Kultivierungsdauer noch Postmortem-Zeit einen Einfluss auf ein Transplantatversagen zu haben schienen, spricht eindeutig für die Qualitätsstandards unserer Hornhautbank.

Auch Sugar et al. fanden im Rahmen der *Cornea Donor Study* keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Postmortem- bzw. Kultivierungszeit und einem Transplantatversagen, analog zu Fasolo et al., Rahman et al. sowie Williams et al. [24, 89, 125, 130]. Es existieren allerdings Studien, die einer längeren Kultivierungszeit negative Effekte zusprechen. Diese handelten jedoch meist von kurzzeitkonservierten Transplantaten [196]. All unsere Transplantate wurden – wie von den Leitlinien vorgegeben – in einem Zeitraum von maximal 72 Stunden enukleiert sowie maximal 34 Tage in Organkultur gelagert. Unsere Untersuchungen zeigen, dass Variationen innerhalb dieser vorgegebenen Zeitgrenzen keinen Einfluss auf das Transplantatüberleben zu haben scheinen, und bestätigen somit die Validität bzw. Praktikabilität dieser zeitlichen Vorgaben.

4.2.2 Präoperative Empfängervariablen

Die präoperativen Empfängervariablen beschreiben den Patienten und dessen Auge bzw. deren anamnestische Vorgeschichte und sind somit als Ausgangssituation meist schlichtweg so gegeben und lediglich bis zu einem gewissen Grad beeinflussbar. Sie sollen allerdings durch nähere Charakterisierung des Patienten dazu dienen, ein individuelles Risikoprofil erstellen zu können. Somit kann die Entscheidung für oder gegen eine Operation besser abgewogen und die Erwartungen, die sowohl Patient als auch Arzt an den postoperativen Verlauf stellen können, besser abgeschätzt werden.

Wie in Kapitel 4.2.1 bereits beschrieben, verändert sich die menschliche Hornhaut in zunehmendem Maße mit steigendem Alter des Patienten. Die Endothelzellschicht verliert tendenziell an Dichte, ausfallende als auch absterbende Zellen können nicht neu gebildet werden, sondern müssen durch Polymegatismus und Pleomorphismus ersetzt werden, die ursprünglich hexagonale Form der Zellen geht verloren [124, 186-191].

Im Rahmen einer perforierenden Keratoplastik gilt, dass Endothelzellen an sich die grundlegende Fähigkeit besitzen, von der Rest-Hornhaut des Empfängers auf das eingesetzte Transplantat „abzuwandern“ und es sozusagen zu „besiedeln“ [190]. Gehen wir aber davon aus, dass die Endothelzellschicht der Hornhaut mit steigendem Alter des Patienten zunehmend an Dichte verliert, so stünden bei einem älteren Empfänger einer pKP weniger eigene Endothelzellen zur Verfügung, die auf das transplantierte Spendergewebe gelangen und es sozusagen besiedeln könnten, als es bei einem jüngeren Empfänger der Fall wäre. Somit ergäbe sich für ältere Menschen ein höheres Risiko für ein Transplantatversagen durch Endothelzellverlust [88, 197].

Das mittlere Alter unserer Patienten lag bei $51,3 \pm 23,5$ Jahren, vergleichbar mit einem mittleren Alter von 51,6 Jahren bei Inoue et al. [87] oder von 56,7 Jahren bei Rahmen et al. [24]. Die meisten Studien wiesen ein Patientenkollektiv mit einem medianen Alter zwischen 50 und 70 Jahren auf [4, 38, 130]. Unsere Studie ergab eine Erhöhung des Versagensrisikos um den Faktor 1,02 pro zusätzliches Lebensjahr. Auch Sit et al. nannten ein relatives Risiko von 1,014 pro Jahr steigendem Patientenalter [88]. Inoue et al. sahen ein Empfängeralter von über 50 Jahren als Risikofaktor mit einem RR von 2,38 für ein Transplantatversagen an [107], Williams et al. fanden ein relatives Risiko von 3,03 bei einem Empfängeralter über 50 Jahre [108]. Einige Studien lieferten jedoch auch gegensätzliche Ergebnisse. Williams et al. oder Sugar et al. z. B. sahen in dem Empfängeralter keinen signifikanten Risikofaktor [4, 92]. Die bereits 1994 durchgeführten *Collaborative Corneal Transplantation Studies* (CCTS) erkannten sogar ein jüngeres Empfängeralter als negativen Einflussfaktor auf ein Transplantatüberleben [94]. Auch Maguire et al. nannten ein jüngeres Empfängeralter (< 40 Jahre) als einen signifikant mit einem Versagen assoziierten Faktor. Sie gaben hier ein relatives Risiko von 2,5 an [94].

Die Problematik präoperativer Vaskularisationen wurde bereits mehrfach diskutiert, sie stellen einen in der Literatur häufig dokumentierten Risikofaktor für ein Transplantatversagen dar [38, 87, 94, 95, 97, 106, 107, 198]. Als problematisch hierbei stellte sich das unterschiedliche Studiendesign heraus, welches die literarische und inhaltliche Vergleichbarkeit deutlich erschwerte. Während manche Arbeiten lediglich zwischen An- und Abwesenheit der Vaskulari-

sationen unterschieden, nahmen andere z. B. eine explizite Einteilung in Quadranten vor. Aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Studie war es jedoch meist nicht möglich, den genauen Grad der kornealen Vaskularisation den Akten zu entnehmen. Eine Einteilung in Quadranten wäre daher nicht machbar bzw. mit äußerst lückenhafter Dokumentation verbunden gewesen.

Diverse Studien konnten in der Vergangenheit zeigen, dass präoperative Vaskularisationen ab einem gewissen Grad ihrer Ausprägung das Risiko einer immunologischen Transplantatreaktion signifikant erhöhen [114, 137, 199]. Vaskularisationen der Wirtshornhaut scheinen die afferenten und efferenten Immunabläufe zu erleichtern und beeinträchtigen darüber hinaus die Induktion der *Anterior Chamber Associated Immune Deviation* (ACAID) (siehe Kapitel 1.2.2) [200-202]. Durch sie wird die immunologische Sonderstellung der menschlichen Hornhaut weitestgehend aufgehoben und Antigenkontakt erst möglich [105, 203]. Immunkompetente Zellen haben über die Blutgefäße Zugang zu Zellen der Spenderhornhaut, welche eine andere HLA-Konfiguration aufweisen als körpereigene Zellen. Sie können somit als körperfremd erkannt und eine Immunreaktion ausgelöst werden [204, 205].

Zudem sind Hornhautvaskularisationen häufig bei ohnehin schon pathologisch veränderten Hornhautstrukturen zu finden, was das Risiko des Patienten noch zusätzlich steigen lässt. Patienten mit vaskularisierter Hornhaut werden daher ab einem gewissen Grad der Vaskularisation (meist bei Vaskularisationen in mindestens drei von vier Quadranten [136, 206]) von Anfang an als Hochrisiko-Patienten eingestuft.

Für präoperativ bestehende Vaskularisationen konnte in unserer Studie univariat eine höchst signifikante Assoziation mit einem Transplantatversagen nachgewiesen werden ($P < 0,001$). Patienten mit präoperativ vaskularisierter Hornhaut unterlagen einem doppelt so hohen Risiko ($HR = 2,21$) ein Versagen zu erleiden wie Patienten ohne Vaskularisationen. Im Rahmen der multivariaten Analyse allerdings ließ sich dieser Zusammenhang nicht mehr nachweisen ($P = 0,179$). Analoge Ergebnisse zu den unseren lieferten Fasolo et al. Auch hier bestand lediglich univariat eine signifikante Assoziation zwischen präoperativen Vaskularisationen und einem Transplantatversagen, die sich multivariat auflöste [125].

Patienten mit präoperativer Vaskularisation zeigten im Rahmen unserer Untersuchung also nicht zwangsläufig ein schlechteres Resultat als Patienten ohne präoperative Vaskularisation. Dies lag sicherlich zum Teil auch daran, dass präoperative Vaskularisationen wie oben erwähnt in der Literatur bereits des Öfteren als Risikofaktor beschrieben wurden. Dies führt in aller Regel dazu, dass bei betroffenen Patienten eventuell besonderes Augenmerk auf engmaschige Kontrollen, ein frühzeitiges Erkennen von Komplikationen und eine rasche, bedarfs-

adaptierte Therapie gelegt wurde. Präoperativen Vaskularisationen muss daher im Rahmen der Therapie- und Nachsorgeplanung auf jeden Fall Beachtung geschenkt werden.

Einen ebenso in der Literatur anerkannten Risikofaktor stellt eine erste, zweite oder dritte Re-KP (im Vergleich zu einer primären KP) dar [4, 38, 87, 95, 97, 107, 130, 181, 207]. Re-Keratoplastiken werden generell mit einem erhöhten Eintrübungsrisiko in Verbindung gebracht [94, 135], weshalb Patienten, die bereits im Vorfeld mit einer oder mehreren Keratoplastiken versorgt worden sind, zur Gruppe der Hochrisiko-KPs gezählt werden. Gründe für dieses erhöhte Versagensrisiko könnten laut Thompson et al. darin bestehen, dass das Immunsystem des Auges im Falle einer Re-Keratoplastik bereits sensibilisiert worden ist. Oder aber dass Patienten, die eine Re-Keratoplastik benötigen, unter Umständen von vornherein zusätzliche Risikofaktoren aufweisen, die ein Transplantatversagen wahrscheinlicher werden lassen [38].

Auch in unserer Studie oblag Patienten mit Re-KP ein doppelt so hohes Risiko für ein Transplantatversagen (45,3%) verglichen mit Patienten mit primärer KP (22,7%) (univariate HR = 2,45). Des Weiteren hatten Patienten mit primärer KP eine 1,6-mal so hohe 10-Jahres-Überlebensrate (56,6%) wie Patienten mit Re-KP (34,7%). Eine zweite oder dritte Re-Keratoplastik am ipsilateralen Auge kann das Risiko für ein Versagen noch zusätzlich erhöhen, wie auch Boisjoly et al. erkannten. Sie dokumentierten ein relatives Risiko von 2,0 je durchgeführte Re-KP [207]. Unsere Analysen ergaben eine Hazard Ratio von 1,92 für jede weitere durchgeführte Re-KP. Die Variablen Re-KP und Anzahl der KPs korrelierten natürlicherweise nach Pearson miteinander ($P < 0,001$, $r = 0,997$). Daher blieb im Rahmen der multivariaten Analyse nur die Variable Anzahl der KPs als signifikanter Risikofaktor bestehen. Eine Studie über 456 Hochrisiko-Patienten – durchgeführt von Maguire et al. – ergab drei Jahre nach OP ein Transplantatversagens-Risiko von 17% für primäre KPs. Für eine erste oder zweite Re-KP lag dieses jedoch mehr als dreimal so hoch (53%). Die Hazard Ratio für eine Re-KP betrug hier 2,16 [38, 94].

Die Akanthamöbenkeratitis war zum ersten Mal 1973 beschrieben worden und wurde Mitte der 80er Jahre zu einem gesundheitspolitisch vielfach diskutierten Thema durch den vermehrten Ausbruch unter Kontaktlinsenträgern [159]. Die Akanthamöbe gehört zu den freilebenden Rhizopoden (Wurzelfüßern) und als solche zu den Protozoen. Die durch sie ausgelöste Keratitis ist eine sehr schwerwiegende Erkrankung, die potenziell zur Erblindung führen kann. Sowohl Diagnose als auch Behandlung stellen hierbei eine Herausforderung dar [208]. Obwohl

die Erkrankung nie vollständig zum Erliegen kam, beschränkte sich ihr Auftreten meist auf einige seltene Fälle. In den letzten Jahren allerdings berichteten einige veröffentlichte Untersuchungen über einen erneuten, dramatisch hohen Anstieg ihrer Inzidenz, was die Bedeutung näherer Untersuchungen bezüglich Diagnostik und Therapie noch zusätzlich verdeutlicht [159, 208, 209]. Einige Studien beschrieben bereits die hohe Transplantat-Versagensrate, welche mit einer Amöbenkeratitis vergesellschaftet ist [210-212]. Im Rahmen unserer Untersuchungen wies eine vorausgegangene Amöbenkeratitis eine der höchsten Hazard Ratios mit einem Wert von 30,22 auf. Da allerdings nur 1,1% unseres Patientenkollektives an solch einer Infektion litt, muss dieses doch recht hohe relative Risiko mit Umsicht interpretiert werden.

Die Rolle eines präoperativ erhöhten Augeninnendrucks für ein Versagen wird in der Literatur schon seit geraumer Zeit diskutiert, eine positive präoperative Glaukomanamnese gilt laut einigen Studien als ein die Transplantatprognose verschlechternder Faktor [42, 94, 161]. Der hier zugrunde liegende Mechanismus allerdings ist bislang weitgehend unverstanden [92], vermutlich wurde der Einfluss einer Glaukomerkrankung auf die Transplantatprognose bisher eher unterschätzt [161]. Eine These zur potenziellen Pathogenese des Transplantatversagens in glaukomatösen Augen sieht einen Anstieg postoperativ auftretender Immunreaktionen als Ursache, eine Andere ein druckinduziertes Endothelversagen [161]. Eventuell könnte auch das Zusammenspiel beider Komponenten eine Rolle spielen, im Sinne eines druckgeschädigten Spender-Endothels, welches sich gegenüber Reaktionen des Immunsystems weniger widerstandsfähig zeigen kann [161]. Ein längerfristig erhöhter Augeninnendruck kann, auch postoperativ, zu einem allmählich fortschreitenden Endothelschaden führen, was wiederum ein erhöhtes Risiko des Transplantatversagens bedingen würde [162]. Exemplarisch konnten beträchtliche Endothel-Veränderungen nach akuten Engwinkelglaukom-Anfällen beschrieben werden [213-215]. Das Spender-Endothel zeigt sich nach Keratoplastik dem negativen Einfluss eines chronisch erhöhten IOPs gegenüber weitaus vulnerabler als das Endothel der Wirtshornhaut [161], ein Zusammenhang, der auch in tierexperimentellen Studien gezeigt werden konnte [216].

Patienten mit unreguliertem bzw. Steroid-induziertem Glaukom sollten (und wurden im Rahmen unserer Untersuchungen) der Gruppe der Hochrisiko-Keratoplastiken zugeordnet werden. Gerade bei Steroid-induziertem Glaukom ergeben sich postoperativ meist Schwierigkeiten in der Behandlung, da hier auf Glaukom auslösende Steroide gänzlich verzichtet werden sollte. Eine topische Kortikosteroidapplikation aber wird meist zur Vermeidung etwaiger Immunreaktionen erforderlich [217, 218]. Die Literatur beschreibt daher einen Anstieg postope-

rativer immunologischer Ereignisse für Patienten mit Steroid-induziertem Glaukom [134, 219].

Ein präoperativ bestehendes, unreguliertes Glaukom erhöhte in unserer Studie multivariat das Risiko für ein Transplantatversagen um fast das Dreifache ($HR = 2,76$). Ein reguliertes Glaukom dagegen zeigte lediglich univariat eine Risikoerhöhung, multivariat konnte ein statistischer Zusammenhang nicht mehr nachgewiesen werden. Unseren Angaben sehr ähnlich berichteten auch Boisjoly et al. über ein dreifach erhöhtes Risiko ($RR = 3,1$) bei präoperativem Glaukom [207].

Eine Studie über 6.255 Transplantate bei Patienten ohne Glaukom (3-Jahres-ÜW: 86%) und 1.994 Transplantate bei Patienten mit Glaukom (3-Jahres-ÜW: 72%) ergab ein erhöhtes Versagens-Risiko für das letztere Kollektiv [220]. Auch andere Autoren, unter anderem Yamagami et al., beschrieben ein bereits vorher bestehendes Glaukom bzw. einen erhöhten inneren Augendruck als Risikofaktor für ein Transplantatversagen [4, 94, 106, 130]. Das Risiko eines Versagens stieg den *Collaborative Corneal Transplantation Studies* (CCTS) zufolge bei präoperativem Glaukom von 29% auf 48% [94]. Ähnliche Effekte wurden auch in anderen Studien beschrieben [161]. Laut Sugar et al. verstärkte ein anamnestisch erhöhter Augendruck bzw. eine Glaukom-Erkrankung in der Vorgeschichte das Risiko für ein Versagen insbesondere dann, wenn präoperativ bereits zusätzlich eine Glaukom-Operation erfolgt war ($HR = 4,18$) [92]. Ihren Ergebnissen nach zeigte sich eine Versagensrate von 11% bei Patienten ohne Glaukom, 20% bei Patienten mit medikamentös eingestelltem Glaukom, 29% mit operativ behandeltem Glaukom sowie 58% bei sowohl medikamentös als auch operativ therapiertem Glaukom [92]. Im Gegensatz hierzu beschrieben Fasolo et al. lediglich univariat eine höchst signifikante Assoziation zwischen einem Glaukom in der Vorgeschichte und einem Transplantatversagen ($P < 0,001$, $HR = 3,45$). Multivariat jedoch war kein signifikanter Zusammenhang mehr gegeben [125].

Unsere Untersuchungen konnten zeigen, dass insbesondere unregulierte Glaukome das Versagensrisiko erheblich erhöhten. Zusammenfassend lässt sich daher schließen, dass vor durchgeführter Keratoplastik Druckkontrollen und eine optimale Glaukom-Einstellung unabdingbar sind, um die Prognose des Transplantats entscheidend zu verbessern.

Ein präoperatives Hornhaut-Ödem entsteht zum Beispiel durch Endothelschäden im Rahmen einer Pseudophakie oder Aphakie [21]. Es birgt unter anderem die Problematik, dass eine detaillierte Untersuchung des vorderen Augenabschnittes als auch des Fundus durch die trübe und somit intransparente Hornhaut erschwert bzw. erst gar nicht möglich wird. Dasselbe gilt

für die Erhebung des potenziell möglichen Visus [221]. Eine ödematöse Hornhaut bringt somit eine verminderte Einschätzungsmöglichkeit in Bezug auf die sich darstellende Ausgangssituation seitens des Arztes mit sich.

Ein präoperativ bestehendes Hornhaut-Ödem war unseren Analysen zufolge daher mit einer Hazard Ratio von 2,02 signifikant mit einem Versagen assoziiert. Dieses Ergebnis fand sich ebenso in den Untersuchungen von Vail et al. wieder. Die Autoren nannten ein relatives Risiko von bis zu 2,85 für ein präoperativ bestehendes Stroma-Ödem [198].

Ein Diabetes mellitus als chronische systemische Grunderkrankung kann bei zu hohen Blutglukosekonzentrationen zu einer nicht-enzymatischen Glykosylierung von Proteinen (z. B. in der Augenlinse), einer eingeschränkten Durchblutung, Mikro- und Makroangiopathien, einer diabetischen Retinopathie, einem Zusammenbruch der Blut-Kammerwasser-Schranke sowie einer Verschlechterung diverser anderer Organsysteme führen [222]. Die potenziellen Auswirkungen dieser Erkrankungen auf morphologische, metabolische, physiologische und klinische Aspekte speziell der Hornhaut sind signifikant und äußerst komplex. Alle Schichten der Hornhaut können betroffen sein [223].

Dennoch ist ein bestehender Diabetes mellitus kein Risikofaktor, der im Zusammenhang mit einem Hornhauttransplantat-Versagen typischerweise untersucht wird. Daher gestaltete sich der Vergleich mit bestehender Literatur schwierig. Auch war es uns aufgrund des Charakters der retrospektiven Studie nicht möglich, Art und Ausmaß bzw. Behandlung der Diabetes-Erkrankung näher zu charakterisieren. Hier wäre die Durchführung weiterer, eventuell auch prospektiver Studien, wünschenswert.

Auffallend an den Ergebnissen unserer Untersuchungen war jedoch, dass ein anamnestisch bestehender Diabetes mellitus das Risiko für ein Transplantatversagen multivariat um das Dreifache erhöhte ($HR = 3,06$). Price et al. nannten analog zu unseren Ergebnissen ein zweifach erhöhtes Versagens-Risiko für Diabetiker [222]. Konträr hierzu stehen die Ergebnisse von Sugar et al., die dieser chronischen Grunderkrankung keine Bedeutung bezüglich eines Versagens beimaßen [92].

Was die Rolle der Linse betrifft, so unterschieden hier viele Arbeiten lediglich zwischen Aphakie und Pseudophakie, ohne eine VKL – wie in unserer Studie geschehen – als eigene Untergruppe aufzuführen. Zudem existiert generell innerhalb ein und derselben Linsenart eine große Bandbreite an verschiedenen Ausführungen [103], was einen direkten Vergleich zusätzlich erschweren bzw. verwässern lässt.

Für den Linsenstatus ließ sich im Rahmen unserer Untersuchungen sowohl uni- als auch multivariat ein signifikanter Zusammenhang mit einem Transplantatversagen nachweisen. Univariat erhöhte sich im Vergleich zu phaken Patienten das Versagensrisiko sowohl für pseudophake (HR = 3,62) und aphake (HR = 3,20) als auch speziell für Patienten mit eingesetzter Vorderkammerlinse (VKL) (HR = 5,94) um das 3- bis 6-fache. Multivariat blieb hierbei nur noch die Pseudophakie in Form einer eingesetzten VKL als Risikofaktor bestehen ($P = 0,006$, HR = 3,61).

Bereits in früherer Literatur zeichnete sich das erhöhte Risikopotential einer Vorderkammerlinse ab [103, 224]. Erklärt werden könnte dieses auch von uns beschriebene erhöhte Risiko durch bereits bekannte Komplikationen der VKL. Vorderkammerlinsen sind sogenannte kammerwinkelgestützte Linsen, d. h. sie werden innerhalb der Vorderkammer im Kammerwinkel fixiert [225]. Hierbei kann es durch indirekten oder direkten Kontakt zwischen Linse und Hornhautendothel zu einem progredienten Endothelzellverlust des Transplantats kommen, Reizzustände sowie die Entwicklung eines Sekundärglaukoms sind weitere mögliche Komplikationen [103, 225, 226]. Auch die Tatsache, dass Vorderkammerlinsen meist dann zur Anwendung kommen, wenn das betreffende Auge auch noch zusätzliche, andersartige Komplikationen aufweist, mag zu einem erhöhten Risiko beitragen [103]. 26.7% unserer Patienten mit VKL unterzogen sich zeitgleich zur Keratoplastik einer Linsenentfernung mit Linsenaustausch, was wiederum mit zusätzlichem Operationstrauma, Manipulation und nachfolgender Entzündungsreaktion vergesellschaftet ist. Auch dies kann potenziell zu einem erhöhten Endothelzellverlust der Spenderhornhaut führen.

Doch nicht nur Vorderkammerlinsen, sondern ebenso Hinterkammerlinsen können unter Umständen zu einer chronischen Entzündungsreaktion verschiedenen Ausmaßes führen, verursacht z. B. durch das beständige Scheuern der Iris bzw. des Ziliarkörpers auf der Linse oder durch Verunreinigungen bzw. Unreinheiten, die während des Herstellungsprozesses entstanden sind. Dies wiederum kann ebenfalls in einem beschleunigten Endothelzellverlust resultieren [38].

Im Literaturvergleich kamen Sugar et al. unserer multivariaten Analyse am nächsten: Sie beschrieben ein doppelt so hohes Risiko für Patienten mit VKL im Vergleich zu Patienten mit Hinterkammerlinsen. Allerdings bezogen sich die Verfasser hierbei speziell auf die Diagnose der bullösen Keratopathie [92]. Auch die Studien von Williams et al. ergaben sowohl die Aphakie als auch das Tragen einer VKL als unabhängige Risikofaktoren [42]

Zahlreiche weitere Autoren nannten eine Pseudo- oder Aphakie als Risikofaktor für ein Transplantatversagen [4, 38, 95, 107]. Dazu gehörten Yamagami et al. (welche hierfür eine

Hazard Ratio von 1,4 nannten) [106] ebenso wie Inoue et al. [107] und Fasolo et al. Im Vergleich zu phaken Patienten beschrieben Letztere ein ungefähr doppelt so hohes Risiko bei Aphakie (HR = 1,99) sowie ein zweieinhalb-mal so hohes bei Pseudophakie (HR = 2,58) [125]. Auch Williams et al. fanden ein erhöhtes relatives Risiko von 2,99 für Pseudophakie und 4,93 für Aphakie [108]. In einer australischen Studie über 18.686 Transplantate betrug die HR für Aphakie 1,61, für Pseudophakie 1,41 [130].

Sit et al. nannten univariat lediglich das Vorhandensein einer IOL (nicht jedoch eine Aphakie) als signifikanten Risikofaktor. Multivariat blieb dieser Zusammenhang aber nicht bestehen [88].

4.2.2.1 Indikationen zur perforierenden Keratoplastik

Der Einfluss der verschiedenen Indikationen auf das Transplantatüberleben wurde in der Literatur bereits intensiv dargelegt. Der Keratokonus z. B. wird als einer der führenden Gründe für die Durchführung einer penetrierenden Keratoplastik beschrieben. In großen Datenbanken entsprach er ca. 11-31% aller Indikationen [41]. Auch in unserer Studienpopulation stellte er mit einem Anteil von 26,8% die führende Indikation dar. Die sehr hohe Transplantatüberlebensrate (98,0%) dieser Patientengruppe deckte sich ebenfalls mit bestehender Literatur. Der Keratokonus stach in zahlreichen Studien durch das weitaus beste Langzeit-Überleben hervor, er wird daher mit einem sehr geringen Versagensrisiko in Verbindung gebracht [4, 24, 38, 87, 125, 185].

Fasolo et al. gaben für die Indikation Keratokonus ein 5-Jahres-Überleben von 96,0% an [125], ein Ergebnis, das dem unseren sehr nahe kommt (5-Jahres-ÜW: 99,0%).

Auch Thompson et al. nannten einen Keratokonus (neben einer Fuchssche Endotheldystrophie) als die Indikation mit der höchsten Überlebensrate [38].

Ergänzend zum Keratokonus mit einem Gesamtüberleben (GÜ) von 98,0% wiesen in unserer Studie die Indikationen Hornhaut-Stromadystrophien / -Dysgenesien (91,7% GÜ), Fuchssche Endotheldystrophie (89,2% GÜ), Hornhaut-Narbe (78,6% GÜ) sowie bullöse Keratopathie (72,5% GÜ) die höchsten Transplantat-Gesamtüberlebensraten auf. Sie entsprachen auch den vier Indikationen mit den höchsten 2- und 5-Jahres-Überlebensraten (Tabelle 7). Unsere Ergebnisse überschneiden sich mit Angaben in der Literatur, nach denen sich neben einem Keratokonus auch korneale Dystrophien durch relativ hohe Überlebensraten auszeichnen [24, 87, 88, 99].

Die fünf höchsten Versagensraten in unserer Studie verteilten sich in absteigender Reihenfolge auf die Indikationen Dekompensation bei Glaukom mit einem Anteil von 87,5% Versagern (VS), drohende oder akute Perforation bei nicht-infektiösen Ulzera / Descemetozelen (53,8% VS), vorausgegangenes Transplantatversagen (47,7% VS), Dekompensation anderer Ursache (43,8% VS) sowie infektiöse Keratitiden (40,4% VS). Fasolo et al. nannten ebenfalls ein vorausgegangenes Transplantatversagen sowie eine infektiöse Keratitis unter den Indikationen mit den höchsten Versagensraten [125]. Auch die *Australian Corneal Graft Registry*-Studie über 18.686 Keratoplastiken ergab 5-Jahres-Überlebensraten (ÜR), welche den unseren zum Teil sehr ähnlich sind: Keratokonus 95% ÜR, Transplantatversagen 54% ÜR, bullöse Keratopathie 60% ÜR, Fuchssche Endotheldystrophie 83% ÜR, Herpes-Keratitis 75% ÜR, Trauma 70% ÜR und andere Ursache 59% ÜR [130].

Die Indikation Transplant-Versagen wies in unseren Untersuchungen ein Gesamt-Versagen von 47,7% auf, d. h. annähernd die Hälfte all dieser durchgeführten Re-Keratoplastiken versagte. Die 2-Jahres-ÜR lag hier bei 65,8%, die 5-Jahres-ÜR bei 39,4%. Dies kommt den in anderen Studien veröffentlichten Überlebensraten durchaus nahe (Weisbrod et al.: 2-Jahres-ÜR 63,9%, 5-Jahres-ÜR 45,6% [101]; Al-Mezaine et al.: 5-Jahres-ÜR 49% [227]).

Bezüglich einer bullösen Keratopathie beobachteten wir in unserem Kollektiv eine etwas bessere Überlebensrate (Gesamt-ÜR: 72,5%, 2-Jahres-ÜR: 78,7%) als in einer vergleichbaren englischen Studie (3-Jahres-Überlebensrate von 65%) [228]. Sugar et al. gaben ein 4-mal so hohes Transplantatversagens-Risiko für bullöse Keratopathie (BK) im Vergleich mit Fuchsscher Endotheldystrophie (ED) an [92], während sich bei uns die relativen Risiken beider Indikationen sehr ähnlich waren (Fuchssche ED: HR = 3,52, BK: HR = 4,78). Unsere 5-Jahres-ÜR von 61,2% für Patienten mit bullöser Keratopathie glich der von Fasolo et al. beschriebenen (5-Jahres-ÜR 67,0%) [125].

Die Fuchssche Endotheldystrophie gehörte in unserer Studie zu den Indikationen mit den höchsten 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten (86,5%) und den höchsten Gesamtüberleben (89,2%). Dies deckte sich mit in der Literatur beschriebenen Überlebenswahrscheinlichkeiten von 97% nach 5 Jahren, 89% bei einem mittleren Follow-up von 8,4 Jahren, 81% bei einem Follow-up von 10 Jahren und 61% bei einem mittleren Follow-up von 4 Jahren [38, 93, 229, 230].

Insgesamt erwiesen sich in unseren Untersuchungen im Rahmen der univariaten Analyse alle Indikationen (bis auf Hornhaut-Stromadystrophien / -Dysgenesien) als signifikant (die Indikation Keratokonus diente hierbei als Referenz). Multivariat blieb die Variable Indikation weiterhin signifikant, im Speziellen jedoch die Indikationen infektiöse Keratitis, drohende oder akute Perforation bei nicht-infektiösen Ulzera / Descemetozelen, Transplantatversagen, Verätzung, Trauma, Dekompensation bei Glaukom sowie Dekompensation anderer Ursache. Im Vergleich mit Keratokonus-Patienten wiesen die eben genannten Indikationen alle ein signifikant höheres Risiko für ein Transplantatversagen auf. Für ein vorausgegangenes Transplantatversagen bestand multivariat ein fast sechsfach erhöhtes Risiko ($P = 0,041$, $HR = 5,76$), das höchste relative Risiko lag mit einer Hazard Ratio von 32,33 bei einer drohenden oder akuten Perforation nicht-infektiöser Ulzera / Descemetozelen. Dies bestätigt die Ergebnisse von Fasolo et al., in deren Studienpopulation ebenfalls alle Indikationen ein uni- als auch multivariat signifikant erhöhtes Risiko für ein Transplantatversagen (im Vergleich zu einem Keratokonus) aufwiesen [125]. Auch Sit et al. beschrieben die Indikation als uni- und multivariat signifikanten Risikofaktor für ein Transplantatversagen, in der multivariaten Analyse nach Cox entsprachen sie dem Faktor mit dem höchsten Relativen Risiko ($RR = 5,79$) [88]. Sugar et al. sahen in den Indikationen sogar einen der Hauptrisikofaktoren für ein Transplantatversagen [92].

Die vier häufigsten Indikationen innerhalb des von uns untersuchten Patientenkollektivs bestanden in absteigender Reihenfolge aus Keratokonus (26,8%), infektiöse Keratitiden (12,5%), Transplantatversagen (11,7%) und bullöser Keratopathie (10,6%).

Dies kann zum Teil mit den laut Literatur häufigsten Indikationen in den Vereinigten Staaten von Amerika und Kanada verglichen werden: Keratokonus, bullöse Keratopathie, Fuchssche Endotheldystrophie und Hornhaut-Narben [38, 93, 95, 231].

Auch im Patientenkollektiv von Inoue et al. gehörten bullöse Keratopathie, Keratokonus und nichtherpetische Keratitis zu den häufigsten Indikationen für eine Keratoplastik [87]. Sit et al. beobachteten eine Häufung von bullöser Keratopathie, Keratokonus und Hornhautdystrophien [88]. Letztere beobachteten wir in unserer Kohorte dagegen nur sehr selten mit einer Häufigkeit von 3,2%. Die drei häufigsten Indikationen bei Fasolo et al. wiederum (Keratokonius, Transplantatversagen und pseudophake bullöse Keratopathie) [125], als auch die drei Hauptindikationen in einer australischen Studie über 18.686 Transplantate (Keratokonius mit 32%, bullöse Keratopathie mit 26%, Transplantatversagen mit 20%) [130] stimmten mit unseren Ergebnissen überein.

Zusammenfassend lässt sich schließen, dass der in der Literatur bereits gut dokumentierte Einfluss der präoperativen Indikationen [4, 37, 42, 88, 108, 130, 232] durch unsere Studie Bestätigung fand.

4.2.3 Perioperative Empfängervariablen

Die perioperativen Empfängervariablen wurden untersucht mit dem Ziel, eine Aussage über den Einfluss der OP-Umstände auf ein etwaiges Transplantatversagen treffen zu können – ist das Risiko z. B. einer Re-Keratoplastik mit begleitender Vitrektomie wirklich höher als das einer elektiven Triple-OP, und wenn ja, lässt sich dieses höhere Risiko quantifizieren? Wir untersuchten neben der Art der OP und etwaigen zeitgleich durchgeführten Co-Operationen den Einfluss von Transplantat- bzw. Empfängerbettgröße als auch die Endothelzelldicke der verwendeten Spenderhornhaut.

Signifikant mit einem Versagen zusammenhängend (nach Ausschluss von Interaktionseffekten) waren unseren Analysen zufolge die Art der OP als auch die Endothelzellzahl des Transplantats. Weder eine eventuell kombinierte Operation noch die Größe des Transplantats bzw. Empfängerbetts zeigten multivariat einen signifikanten Einfluss.

Eine Keratoplastik à chaud wird definitionsgemäß in akuten ophthalmologischen Notfallsituationen durchgeführt, die einer sofortigen Behandlung bedürfen und trotz konservativer Therapie fortschreiten. Meist handelt es sich hierbei um schwer entzündliche Hornhaut-Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie, die mit einer drohenden oder auch bereits erfolgten Perforation einhergehen [233]. Primäres Ziel ist hierbei die Erhaltung des Auges. Beachtet man die höchst ungünstige Ausgangssituation, so ist es nicht verwunderlich, dass die Durchführung solch einer Notfall-Keratoplastik eine im Vergleich zur elektiven pKP deutlich schlechtere Prognose aufweist [233-236]. In der Literatur wird von einem Transplantatüberleben in 50-68% der Fälle (je nach zugrunde liegender Erkrankung und begleitenden Umständen) gesprochen [236], manche Autoren sprechen von einer Erfolgsrate von 43% [237]. In unseren Untersuchungen wurde bei 3,4% der Patienten eine pKP à chaud notwendig, die Überlebensrate lag bei 38,5%. Das Risiko für ein Transplantatversagen stieg daher in unserer Untersuchung für Patienten, die mit einer pKP à chaud versorgt werden mussten, um das sechsfache gegenüber normalen Hornhautübertragungen ($HR = 5,99$). Generell muss bei Durchführung einer pKP à chaud sowohl mit einem wesentlich höheren Komplikationsspektrum bzw. einer wesentlich höheren Komplikationsrate als auch mit einem höheren Versagens- und Abstoßungsrisiko gerechnet werden [233, 235, 238].

Innerhalb unseres Patientenkollektives unterzogen sich 21% der Patienten parallel zur durchgeführten Keratoplastik einer Co-Operation, darunter 52 einer Triple-Operation, 15 einer Vitrektomie und 12 einem IOL-Austausch / Implantation einer IOL bei Aphakie. Keine der Co-Operationen trug in unserer Studie zu einem signifikant erhöhten Risiko für ein Transplantatversagen bei.

Die Triple-Operation – die Kombination einer Keratoplastik mit einer extrakapsulären Katarakt-Extraktion und einer nachfolgenden Linsenimplantation – stellt eine an Häufigkeit beständig zunehmende Operationsform dar. Allein in der Augenklinik der LMU München stieg der Anteil von Triple-Operationen an allen durchgeführten Keratoplastiken von 6% im Jahre 1997 auf 14% im Jahre 2004 [167]. Operiert werden z. B. Kataraktpatienten mit gleichzeitig bestehender Fuchsschen Endotheldystrophie oder gleichzeitig bestehendem Keratokonus [167]. Eines der Hauptprobleme dieser einzeitigen Operationstechnik besteht in der nur schwer kalkulierbaren späteren Refraktion und somit in der Berechnung der Kunstlinsenstärke [167, 239]. Ein zweizeitiger Eingriff allerdings – Kataraktoperation nach Keratoplastik – würde eine erneute Belastung des Spenderendothels bedeuten und könnte somit eventuell in einer Dekompensation desselbigen mit Transplantatversagen resultieren [167, 239]. Ein einzeitiges Vorgehen reduziert das Komplikationsrisiko durch einen einzigen bulbuseröffnenden Eingriff erheblich [167] und stellt unseren Untersuchungen zufolge keinen risikoerhöhenden Faktor für ein Transplantatversagen dar.

Auch eine Vitrektomie kombiniert mit einer pKP zeigte in unserer Studie keine höhere Transplantatversagensrate verglichen mit einer alleinigen pKP. Die einstige Entwicklung temporärer Keratoprothesen ermöglichte die gleichzeitige Durchführung von Keratoplastik und Pars-Plana-Vitrektomie bei Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut als auch vitreoretinalen Pathologien. Die Keratoprothesen sollen hierbei die Voraussetzungen für eine freie Sicht auf den durch die eingetrübte Hornhaut uneinsehbar gewordenen Fundus schaffen, um so die vitreoretinale Chirurgie erst zu ermöglichen [176, 177, 240-242]. Für eine gute Transplantatprognose sollte die Vitrektomie möglichst minimalst-invasiv durchgeführt und darauf geachtet werden, eine postoperative Entzündungsreaktion eventuell medikamentös einzudämmen, da sie einen negativen Effekt auf das Transplantatüberleben zu haben scheint [176, 207, 243]. Auch ein Auffüllen des Glaskörperraums mit Silikonöl scheint mit einem erhöhten Endothelzellverlust und anschließender Trübung des Transplantats assoziiert zu sein [176, 240, 242]. Die gleichzeitig durchgeführte Vitrektomie gilt in vielen Studien als signifikanter Risikofaktor. Warum in der von uns durchgeführten Studie eine Vitrektomie keinen nennenswert negativen Einfluss auf ein Transplantatüberleben ausübte, lässt sich nur vermuten. Nicht vergessen werden darf,

dass die Überlebenswahrscheinlichkeit des Transplantats bei kombinierter pKP und Vitrektomie zu einem ganz wesentlichen Teil auch von der Schwere der kornealen Grunderkrankung abhängt. Normalerweise sind Augen, die einer kombinierten Operation bedürfen, im Durchschnitt erheblich schwerer erkrankt als „reine“ pKP-Augen. Daher weisen Patienten mit kombinierter OP in vielen Studien auch ein schlechteres Outcome auf als Patienten mit bloßer Hornhauttransplantation. Da in unserem universitären Patientenkollektiv aber generell komplexere Fälle behandelt werden, könnte dies eine Erklärung dafür sein, warum sich die Transplantat-Überlebenswahrscheinlichkeiten von Augen mit einfacher pKP-Operation und Augen mit kombinierter Operation nicht wesentlich unterscheiden. Angemerkt werden muss auch die in unseren Analysen eher kleine Fallzahl von nur 4% des Gesamtkollektivs.

Im Literaturvergleich entsprachen unseren Ergebnissen die Beobachtungen von Claesson et al., die ebenfalls keinen Einfluss einer Co-Operation auf das Transplantatüberleben beobachteten [232].

Inoue et al. dagegen fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer kombinierten Operation, welche zeitgleich mit einer Keratoplastik durchgeführt wird, und einem Transplantatversagen. Die Autoren nannten ein relatives Risiko von 1,88. Sie unterschieden hier allerdings nicht zwischen Katarakt-Extraktion und anteriorer Vitrektomie [87]. Auch Sit et al. beschrieben ein höheres Versagensrisiko sowohl für einen mit der pKP kombinierten Linsenaustausch als auch für eine anteriore Vitrektomie [88]. Gerade eben die gleichzeitig durchgeführte Vitrektomie galt – wie oben bereits erwähnt – in vielen Studien als signifikanter Risikofaktor [4, 42, 101, 108], so auch bei Sugar et al. Hier war sie allerdings lediglich im Rahmen der univariaten ($HR = 2,5$), nicht jedoch der multivariaten Analyse signifikant [92]. Williams et al. dagegen sahen auch multivariat eine signifikante Assoziation [4]. 37,7% der Patienten bei Fasolo et al. – anteilsbezogen also fast doppelt so viele wie in unserer Studie – unterzogen sich mindestens einer zeitgleich mit der Keratoplastik stattfindenden Co-Operation [125]. Als sowohl uni- wie auch multivariat signifikanten Risikofaktor identifizierten sie jedoch ausschließlich eine zeitgleich durchgeführte Vitrektomie ($HR = 2,82$) [125]. Auch unter den von Rahman et al. untersuchten Co-Operationen war lediglich eine Vitrektomie signifikant [24].

Bezüglich der Transplantatgröße konnten einige Studien in der Vergangenheit zeigen, dass das Risiko einer immunologischen Transplantatreaktion je höher ist, desto größer das Transplantat gewählt wird [137, 141, 143]. Grund hierfür scheinen dendritische Langerhans-Zellen zu sein, welche eine Immunreaktion initiieren können und in der limbusnahen Hornhaut-Peripherie wesentlich zahlreicher vorhanden sind als im Hornhaut-Zentrum [244-246].

Im Rahmen unserer Studie konnten wir sowohl für die Größe des Transplantats als auch die Größe des Empfängerbetts univariat eine signifikante Assoziation mit einem Versagen nachweisen. Die relativen Risiken betrugen hier respektive 1,31 sowie 1,35, größere Transplantate bzw. Empfängerbetten implizierten also ein höheres Risiko für ein Versagen. Multivariat jedoch ließ sich dieser Zusammenhang nach Prüfung auf etwaige Interaktionseffekte nicht mehr darstellen. Dies entsprach den Ergebnissen von Sugar et al. Auch sie nannten die Größe des Transplantats als univariat signifikante Variable, die multivariat keinen Einfluss mehr zeigte [92]. Analog zu unseren Analysen konnten auch Rahman et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Transplantatgröße und einem Transplantatversagen nachweisen [24], ebenso wenig wie Inoue et al. im Rahmen ihrer 2001 veröffentlichten Studie über 271 Transplantate [107].

Gleichzeitig lassen sich in der bestehenden Literatur aber auch konträre Ergebnisse zum Einfluss der Transplantat- bzw. Empfängerbettgröße auf ein Transplantatversagen finden. Sit et al. z. B. identifizierten ein größeres Empfängerbett als Risikofaktor [88], Ang et al. wiesen in ihrer Studie über tektonische Keratoplastiken einem Transplantat- als auch Empfängerbett-Durchmesser > 9 mm ein höheres Risikopotenzial ($HR = 17,9$) zu [131]. Der Durchmesser des Transplantats wurde sowohl von Williams et al. [4] als auch von einer australischen Studie über 18.686 Transplantate als Risikofaktor beschrieben [130].

Konträr hierzu galt bei Sugar et al. ein Transplantat mit einem Durchmesser kleiner als 8 mm als risikobehaftet – allerdings lediglich im Rahmen der univariaten Analyse [92]. Auch andere Studien wiesen auf diesen Zusammenhang hin (kleineres Transplantat und höheres Versagensrisiko) [222].

Das Risiko für ein Transplantatversagen verdreifachte sich für eine Re-KP im Vergleich zu einer erstmaligen pKP ($HR = 2,82$), eine hohe Endothelzellzahl dagegen verringerte das Risiko. Sie kann als protektiver Faktor bezeichnet werden ($HR = 0,99$). Zur näheren Diskussion des Risikofaktors Re-KP siehe Kapitel 4.2.2, zur Diskussion der Endothelzelldichte siehe Kapitel 4.2.1.

4.2.4 Postoperative Empfängervariablen

Die Untersuchung der postoperativen Empfängervariablen zeigt den Einfluss postoperativer Umstände und Komplikationen auf das Transplantatüberleben und bietet somit eine Hilfestellung im Rahmen des Nachsorge-Managements. Von den univariat anfangs 12 signifikanten

Parametern blieben multivariat nur etwas mehr als die Hälfte als unabhängige Risikofaktoren übrig.

Ein postoperativ erhöhter Augendruck kann – wenn er über längere Zeit hinweg bestehen bleibt – zu einem progredienten bzw. beschleunigten Endothelschaden und somit eventuell zum Transplantatversagen führen [161, 162]. Das Spenderendothel scheint gegenüber Erhöhungen des Augeninnendrucks empfindlicher zu sein als das Endothel normaler, nichttransplanter Hornhäute [161, 162]. Dieser Umstand konnte auch in durch Charlin und Pollack durchgeführten tierexperimentellen Studien gezeigt werden [216]. Besonders akute Engwinkelglaukom-Anfälle sind in der Lage, schwerwiegende Endothelveränderungen zu verursachen [213-215]. Das durch postoperative Glaukom-Episoden geschädigte Endothel stellt sich laut Reinhard et al. in der Konsequenz weniger widerstandsfähig gegenüber Reaktionen des Immunsystems dar, was wiederum zu einem höheren Versagensrisiko führen kann [161].

Probleme bereitet auch das Steroid-induzierte Glaukom, da hier auf das auslösende Agens, die Kortikosteroide, verzichtet werden sollte. Ohne topische Steroidapplikation postoperativ allerdings kann es unter Umständen zu einem Anstieg immunologischer Ereignisse kommen [134, 247].

Die Notwendigkeit der Gabe drucksenkender Medikation im postoperativen Verlauf zeigte im Rahmen unserer Untersuchungen einen höchst signifikanten Zusammenhang mit einem Versagen. Das Risiko für Patienten mit postoperativ benötigter Glaukom-Medikation war fast dreimal ($HR = 2,87$) so hoch im Vergleich zu Patienten ohne postoperativ erhöhten IOD.

Eine tierexperimentelle Studie von Santoul et al. konnte einen toxischen Einfluss von topisch angewendetem Benzalkoniumchlorid – einer Substanz, die pharmazeutisch zur Konservierung von Augentropfen verwendet wird – auf das Hornhautendothel nachweisen [248]. Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf unsere Untersuchungen mit Keratoplastik-Patienten bleibt fraglich. Dennoch soll in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, dass eine etwaige Toxizität antiglaukomatöser topischer Augentropfen als Ursache für eine höhere Transplantatversagens-Rate unter Patienten mit postoperativer Glaukom-Medikation zwar nicht wahrscheinlich ist, jedoch nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden kann [161, 162].

Das Problem postoperativer Druckerhöhung sollte in seinem Ausmaß nicht unterschätzt werden – über ein Drittel aller in unsere Studie eingeschlossenen Keratoplastik-Patienten (36,3%) litten postoperativ an einer Druckerhöhung und benötigten drucksenkende Medikation, ein Ergebnis, welches dem von Yildirim et al. sehr nahe kommt. Die Autoren berichteten in ihrer 2011 veröffentlichten Studie über einen postoperativ erhöhten IOD in 34% der Fälle [249].

In einer Studie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf waren es 31% der Hochrisiko-Keratoplastiken mit postoperativem Glaukom [162]. Bei postoperativer Druckerhöhung müssen rechtzeitig medikamentöse als auch, wenn nötig, operative Maßnahmen getroffen werden um den Druck zu senken und das Spenderendothel ab dem frühestmöglichen Zeitpunkt zu schützen.

Im Literaturvergleich beschrieben Sit et al. univariat einen erhöhten Augeninnendruck als Risikofaktor. Multivariat verlor sich dieser Bezug [88]. Auch laut Sugar et al. war ein postoperativ erhöhter IOD lediglich in der univariaten, jedoch nicht mehr in der multivariaten Analyse relevant [92]. Williams et al. schrieben 8,5% der Versagen einem postoperativ bestehenden, behandlungsbedürftigen Glaukom zu und deklarierten dieses somit als Risikofaktor [4]. Fasolo et al. sprachen in 22,4% der Fälle von postoperativer Druckerhöhung [125], bei Rahmen et al. wiesen 18% der Patienten postoperativ einen erhöhten IOD auf [24]. Im Vergleich hierzu benötigten in unserer Studie 36,3% der Patienten postoperative Glaukom-Medikation.

16,3% unserer Patienten ohne postoperativ glaukomsenkende Medikation erlebten ein Transplantatversagen. Dagegen trat ein Versagen bei 44,5% der Patienten auf, bei welchen die Gabe von Glaukom-Medikation postoperativ notwendig wurde. Somit war ein Transplantatversagen mehr als 2,5-mal so häufig in der Patienten-Gruppe mit postoperativem Glaukom. Dieses Ergebnis lieferte ebenso die Studie von Rahman et al. und verdeutlicht somit die Rolle des postoperativen Glaukoms in Bezug auf ein Transplantatüberleben [24]. Es ergab sich in unserer Studie ein statistisch höchst signifikanter Zusammenhang ($P < 0,001$) zwischen einem vor der Operation anamnestisch bereits bestandenen Glaukom sowie dem Bedarf an IOD-senkender Medikation postoperativ. Das Risiko eines postoperativ erhöhten IODs war bei präoperativ bestehendem normalen Glaukom 2,8-mal so hoch, bei vorbestehendem unreguliertem Glaukom 2,6-mal so hoch im Vergleich zu Patienten ohne vorbestehende Glaukom-Erkrankung. Auch dieses Ergebnis fand sich in der Studie Rahmans et al. wieder [24]. Das relative Risiko für ein Transplantatversagen für Patienten, die postoperativ Glaukom-Medikation benötigten, lag in unserer Studie im Vergleich zu Patienten ohne postoperative Glaukom-Medikation bei 2,87. Rahman et al. berichteten von einem mit unserer Studie vergleichbaren relativen Risiko von 2,5 für ein Transplantatversagen innerhalb der Patienten-Gruppe mit postoperativem Glaukom [24].

Auch ein postoperativ persistierender Epitheldefekt stellt einen entscheidenden die Hornhauttransparenz gefährdenden Faktor dar. Ein solcher Defekt der Hornhautoberfläche führt möglicherweise zu einer Ulkusbildung, prädisponiert für nachfolgende Sekundärinfektionen sowie

Hornhautvaskularisationen und kann schlussendlich in einem Transplantatversagen resultieren [36, 250, 251]. Er stellt einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer mikrobiellen Keratitis dar [252]. In unseren Analysen ging ein postoperativ bestehender persistierender Epitheldefekt mit einem relativen Risiko von 2,13 einher. Auch Muraine et al. sowie Mannis et al. sahen einen Zusammenhang zwischen persistierendem Epitheldefekt und letztendlichem Transplantatversagen [36, 250]. Fasolo et al. beobachteten univariat, nicht jedoch multivariat eine signifikante Assoziation [125].

Eine sich postoperativ entwickelnde mikrobielle Keratitis nach Keratoplastik stellt eine sehr schwerwiegende Komplikation dar, die zu jedem möglichen Zeitpunkt nach Transplantation auftreten kann und mit einem hohen Versagensrisiko vergesellschaftet ist [252-254]. Sie barg in unseren Untersuchungen mit einer HR von 3,49 das höchste relative Risiko für ein Versagen innerhalb der postoperativen Empfängervariablen. In der Literatur beschriebene Risikofaktoren für die Entwicklung solch einer Keratitis sind unter anderem ein persistierender Epitheldefekt, Nahtprobleme, eine Ocular surface disease, eine Hypästhesie des Transplantats und der Langzeitgebrauch steroidaler Augentropfen. Auch die Reinfektion mit Herpes-simplex oder kontaminiertes Spendermaterial können ursächlich sein [252-254]. Postoperativ auftretende Nahtprobleme wie lose oder sprießende Fäden z. B. brechen die Epithelschicht auf und lassen so einen Zugang zum Stroma entstehen. Ohne adäquate Therapie können sie sich daher zu einem Epitheldefekt weiterentwickeln, der sich dann wiederum schlussendlich zu einer mikrobiellen Keratitis ausweiten kann. Darüber hinaus stellen Mukus und Zelldetritus, welche sich an solch sprießenden Fremdkörpern meist ansammeln, einen idealen Nistplatz für mikrobielle Kolonisation dar [252-254]. In den westlichen Ländern sind grampositive Organismen meist prädominant, allen voran *Staphylococcus aureus* [252, 253].

Ein Transplantatversagen kann potenziell als direkte Folgeerscheinung der Infektion auftreten. Eine andere Möglichkeit ist das Versagen nach Abstoßungsreaktion, welche eventuell durch die mit der Infektion einhergehenden Entzündungsreaktion ausgelöst wird [252]. Da die mikrobielle Keratitis eine solch schwerwiegende Komplikation darstellt, ist eine sofortige Diagnose mit eingehender mikrobieller Untersuchung und anschließender intensiver Behandlung – sowohl der Infektion als auch der Entzündung – unabdingbar [252, 253, 255]. Auch wenn sich Infektionen der Hornhaut zu jeder Zeit nach der Transplantation ereignen können, ist die Mehrheit nach aktueller Studienlage dennoch innerhalb des ersten postoperativen Jahres zu verzeichnen [252-255]. Patienten sollten daher in dieser frühen postoperativen Periode regelmäßig gesehen und mit speziellem Augenmerk auf prädisponierende Risikofaktoren wie

Nahtunregelmäßigkeiten hin nachuntersucht werden [252]. Lose oder sprießende Fäden sollten unverzüglich entfernt werden [253, 255].

Im Literaturvergleich finden sich zahlreiche Dokumentationen über die Bedeutung einer postoperativ sich entwickelnden mikrobiellen Keratitis für ein Transplantatüberleben [130, 252, 253, 255, 256]. 9,0% unserer Studienteilnehmer entwickelten im postoperativen Verlauf mindestens einmal eine infektiöse Keratitis / Ulkus (mit HSV-Keratitis waren es 11,7%). Diese Inzidenz ist vergleichbar mit der von Rahman et al beobachteten. In ihrer 2008 veröffentlichten Studie waren es 7,9% der insgesamt 203 Patienten, die postoperativ eine mikrobielle Keratitis entwickelten [24]. Tseng et al. fanden in ihren Untersuchungen eine Rate von 11,6% postoperativen infektiösen Keratitiden [255].

73,5% unserer Patienten mit postoperativer infektiöser Keratitis entwickelten im Verlauf ein Transplantatversagen, eine etwas höhere Rate als die von Rahman et al. oder Tavakkoli und Sugar beschriebene [24, 257]. Rahman et al. sahen – wie zahlreiche andere Studien auch – einen Zusammenhang zwischen kornealen Vaskularisationen, einem persistierenden Epitheldefekt oder Nahtproblemen auf der einen und der Entwicklung einer postoperativen mikrobiellen Keratitis auf der anderen Seite [24, 252, 253, 255]. Auch in unserer Studie bestand nach dem exakten Test nach Fisher ein höchst signifikanter Zusammenhang zwischen jeweils postoperativen Vaskularisationen der Hornhaut, postoperativ aufgetretenen Nahtproblemen und einem persistierenden Epitheldefekt auf der einen und einer sich entwickelnden infektiösen Keratitis / Ulkus auf der anderen Seite (der P-Wert war in allen drei Fällen $< 0,001$). Eine postoperative infektiöse Keratitis war bei Rahman et al. allerdings nicht signifikant mit einem Versagen assoziiert [24], während unsere Untersuchungen einen höchst signifikanten Zusammenhang mit einer HR von 3,49 ergaben. Eine postoperative infektiöse Keratitis / Ulkus stellte in unseren Untersuchungen eine bedeutende Komplikation mit starkem Einfluss auf das Überleben des jeweiligen Transplantats dar. Risikofaktoren für die Entwicklung einer solchen postoperativen Komplikation bestanden – analog zu Rahman et al. – in kornealen Vaskularisationen, Nahtproblemen und einem persistierenden Epitheldefekt. Eine bereits im Vorfeld bestehende Ocular surface disease schien unseren Untersuchungen zufolge ebenfalls hierfür zu prädisponieren ($P = 0,001$). Die Studie von Rahman et al. bestätigte dieses Ergebnis [24]. Auch andere Studien bezüglich infektiöser Keratitiden nach KP sahen hierbei einen Zusammenhang mit Nahtproblemen, Epitheldefekten [252, 255-259] und Ocular surface disease [252-255]. Siganos et al. zeigten in ihrer Studie, dass Nahtprobleme wie oben erwähnt dank sprießender oder loser Fäden einen Risikofaktor für die Ansammlung von Bakterien darstellen (38% der von ihnen untersuchten hervorstehenden oder losen Fäden waren mit Keimen kon-

taminiert) und daher so schnell als möglich nach Diagnosestellung behandelt werden sollten [252, 260].

Einen weiteren höchst signifikanten Risikofaktor für ein Transplantatversagen stellen eine oder mehrere Abstoßungsreaktionen dar. Das Risiko, nach einer Abstoßungsreaktion ein Versagen zu erleiden, war in unseren Untersuchungen ca. zweieinhalb Mal so groß wie ohne Abstoßungsreaktion ($P < 0,001$, $HR = 2,65$).

Die Abstoßungsreaktion als solches umfasst eine Reihe komplexer Immunantworten. Sie beinhalten das Erkennen der fremden Histokompatibilitätsantigene (HLA-Antigene) der Spenderhornhaut durch das Immunsystem des Empfängers und darauffolgend die hierdurch initiierte Immunantwort-Kaskade [105]. Diese Prozesse führen im Rahmen einer aktiven Zerstörung des Transplantats durch das Immunsystem des Wirts zu reversiblen als auch irreversiblen Schäden der Spenderhornhaut und somit letztendlich in einigen Fällen zum Transplantatversagen [105, 261]. Abstoßungsreaktionen sind primär zellvermittelte Immunreaktionen, die durch CD4 positive T-Zellen mediiert werden [105]. Generell wird zwischen epithelialer, subepithelialer, stromaler und endothelialer Abstoßung unterschieden, welche sowohl einzeln als auch in Kombination auftreten können [105]. Histokompatibilitätsantigene werden sowohl von Epithel-, Stroma- als auch Endothelzellen der Spenderhornhaut exprimiert [192]. Das Erkennen fremder HLA-Antigene auf der transplantierten Hornhaut seitens des Immunsystems des Empfängers führt zu einer afferenten Immunantwort, die in der Sensibilisierung des Empfängers resultiert. Hierauf folgt eine spezifische efferente Immunantwort vonseiten des Empfängers, welche gegen die körperfremden Antigene gerichtet ist und letztendlich die Dekompensation des Spendergewebes zur Folge hat [105].

Normalerweise stellt die Hornhaut ein immunologisch privilegiertes Gewebe dar. Dieses Privileg wird durch multiple Mechanismen aufrechterhalten: das Fehlen von Blut- oder Lymphgefäßen, die Blut-Augen-Schranke, ein relativer Mangel an ausgereiften antigenpräsentierenden Zellen (APCs) in der zentralen Hornhaut und eine konstitutiv hohe Expression von Fas-Ligand (CD 95 L) innerhalb des Auges, um nur einige dieser Mechanismen zu nennen [105]. Dieses Immunprivileg allerdings kann durch Entzündungsreaktionen oder Neovaskularisation weitestgehend verloren gehen [105].

Da die Abstoßungsreaktion häufig als eine der Hauptursachen für ein letztendliches Transplantatversagen beschrieben wird, sind ein frühzeitiges Erkennen sowie eine aggressive Therapie sowohl mit topischen und systemischen Steroiden als auch mittels Immunsuppressiva von größter Wichtigkeit [105, 192, 261]. Es ist unabdingbar, alle mit einer Keratoplastik ver-

sorgten Patienten mit den Symptomen und Anzeichen einer Abstoßungsreaktion vertraut zu machen. Nur wer diese kennt und richtig deutet, kann in eben diesem Falle schnellstmöglich fachliche Hilfe aufsuchen.

Abstoßungsreaktionen erhöhen auch in unseren Untersuchungen das Risiko eines Transplantatversagens signifikant und der schnelle Beginn einer medikamentösen Behandlung kann die Versagensrate entscheidend verringern [38].

Im Literaturvergleich variierten die Abstoßungsraten von Studie zu Studie mit einer angegebenen Auftretens-Wahrscheinlichkeit von 2,3%-68%, meist lag das dokumentierte Abstoßungsrisiko nach pKP jedoch bei ca. 30% [24, 87, 103-105, 125]. Diese Zahl kam den von uns dokumentierten Ergebnissen sehr nahe: In unserer Studie wiesen 23,8% aller Transplantate eine Abstoßungsreaktion auf. [24]. Zwei Drittel dieser Abstoßungsreaktionen (67,1%) traten innerhalb der ersten drei Jahre nach Operation auf. Bereits andere Studien berichteten von einem Auftreten der meisten Abstoßungsreaktionen in den ersten drei Jahren nach Keratoplastik [24, 262].

Zahlreiche Studien beschrieben die Abstoßungsreaktion als eine der am häufigsten auftretenden Komplikationen nach pKP und betrachteten sie somit auch als eine der Hauptrisikofaktoren für ein Transplantatversagen [87, 88, 103, 105-108, 114, 263]. Alldredge et al. zum Beispiel nannten in ihrer 1981 durchgeführten Studie eine Abstoßungsreaktion als wichtigsten Risikofaktor für ein Transplantatversagen. Diese trat in ihrer Studienpopulation mit einer Häufigkeit von bis zu 50% auf [114]. Die Abstoßungsquote in der *Australian Corneal Graft Registry*-Studie lag bei 33% [42]. Auch Sit et al. bestätigten analog zu unseren Ergebnissen eine oder mehrere Abstoßungsreaktionen als uni- und multivariaten Risikofaktor für ein Transplantatversagen [88], ebenso wie Williams et al. im Rahmen mehrerer durchgeführter Studien [4, 130].

Postoperative Neovaskularisationen kamen bei insgesamt 26,5% der von uns untersuchten Patienten vor. Eine Ursache für die postoperative Gefäßeinsprossung mag in der Operation und dem transplantierten Gewebe selbst liegen, welche vermutlich in der Lage sind, einen entsprechend proliferativen Reiz zu setzen. Weitere in der Literatur genannte Gründe bzw. Risikofaktoren für eine solche postoperative Vaskularisation sind unter anderem die Freisetzung angiogener Faktoren durch Epithel-Faden-Interaktionen im Bereich der Nähte (Nahtintoleranz), diverse Infektionen der Hornhaut, eine vorausgegangene Immunreaktion, die verlängerte Wundheilung nach Anwendung eines Motortrepanns (im Vergleich zur weniger traumati-

schen Excimerlasertrepanation), ein größerer Transplantatdurchmesser als auch das Bestehen einer Blepharitis [202, 264-266].

Die Vaskularisation der normalerweise avaskulären Hornhaut muss generell als problematisch betrachtet werden, da hierdurch das Immunprivileg der Hornhaut weitestgehend aufgehoben [105, 203] und Antigenkontakt erst möglich wird. Durch die sich bildenden Gefäße wird das Transplantat für eine Immunantwort des Empfängers überhaupt zugänglich. Immunkompetente Zellen haben über die Blutgefäße Zugang zu Zellen der Spenderhornhaut, welche eine andere HLA-Konfiguration aufweisen als körpereigene Zellen. Sie können somit als körperfremd erkannt und eine Immunreaktion ausgelöst werden [204, 205].

Aufgrund von Einschränkungen in der Datenerhebung, die dem Design einer retrospektiven Studie geschuldet sind, war es uns entsprechend den präoperativen Vaskularisationen nicht möglich, Art und Grad der Gefäßeinsprossung im Detail zu dokumentieren. Zusätzlich erschwerten unterschiedliche Studiendesigns den literarischen Vergleich. Einige Studien berichteten lediglich über präoperativ avaskuläre Hornhäute, welche nun postoperativ Vaskularisationen aufwiesen. Wir dagegen schlossen in unsere Untersuchungen sämtliche Hornhäute gleichermaßen mit ein.

Im Rahmen unserer Untersuchungen wirkten sich postoperativ dokumentierte Vaskularisationen lediglich univariat negativ auf ein Transplantatüberleben aus. Das relative Risiko betrug hier 3,64 im Vergleich zu Patienten ohne Vaskularisationen. Multivariat konnte keine Assoziation mehr beobachtet werden.

Analog zu unseren Ergebnissen sahen auch Sanfilippo et al. in postoperativen Vaskularisationen keinen entsprechenden Risikofaktor [267]. Korneale Neovaskularisationen waren bei Fasolo et al. univariat, jedoch nicht multivariat signifikant bezüglich eines Transplantatversagens [125].

Sit et al. dagegen stellten fest, dass postoperative Neovaskularisationen sowohl uni- wie auch multivariat das Risiko eines Versagens erhöhten [88]. Auch Williams et al. berichteten im Rahmen mehrerer Studien über postoperative Neovaskularisationen als signifikanten Risikofaktor [4, 42, 108, 130].

Fasolo et al. schließlich beschrieben die Korrelation zwischen einer Abstoßungsreaktion (17,8%) und dem Vorkommen postoperativer Vaskularisationen (16,1%) [125]. Auch in unserer Studie konnte mittels Chi-Quadrat-Test eine Korrelation zwischen Abstoßungsreaktion (23,8%) und postoperativen Vaskularisationen (26,5%) auf höchst signifikantem Niveau ($P < 0,001$) festgestellt werden. Die höheren prozentualen Anteile von Abstoßungsreaktionen und postoperativen Vaskularisationen im Vergleich zu Fasolo et al. lassen sich durch das sich an-

ders zusammensetzende Patientenkollektiv erklären. Fast die Hälfte der Studienpopulation (49,1%) wird bei Fasolo et al. durch Niedrigrisiko-Patienten mit der Diagnose Keratokonus begründet [125]. In unserem Fall spiegelt ein Anteil von 44,3% Hochrisiko-Patienten das breite und komplizierte Indikationsspektrum einer Universitätsaugenklinik wider.

Die Tatsache, dass in unserer Studie postoperative Vaskularisationen lediglich univariat als signifikanter Risikofaktor auftraten, mag daran liegen, dass hier wie oben berichtet ein höchst signifikanter Zusammenhang ($P < 0,001$) mit einer Abstoßungsreaktion bestand. Somit wurden die postoperativen Vaskularisationen multivariat eventuell als abhängige Variable verworfen.

Zusammenfassend lässt sich postulieren, dass unseren Untersuchungen zufolge multivariat kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($P = 0,186$) zwischen postoperativen Vaskularisationen und einem Transplantatversagen bestand, jedoch aber ein statistisch höchst signifikanter Zusammenhang zu den Abstoßungsreaktionen. Dies lässt darauf schließen, dass Patienten mit postoperativen Vaskularisationen nicht zwangsläufig ein höheres Transplantatversagensrisiko haben, solange eine Abstoßungsreaktion durch engmaschige Kontrollen und rechtzeitige, bedarfsadaptierte Therapie vermieden wird. Im Falle einer eingetretenen Gefäßeinsprossung sollte eine Erhöhung der Kortikosteroidgabe oder aber andere antiangiogene Therapieoptionen erwogen werden [110, 202, 268]. Bei sich bildenden Neovaskularisationen z. B. entlang einer losen Naht (fadeninduzierte Hornhautneovaskularisationen) sollte diese entfernt werden [202].

4.3 Studienaufbau und limitierende Faktoren

Im Rahmen der univariaten Analyse identifizierten wir 38, mittels multivariater Analyse dann 22 unabhängige Variablen, die mit einem erhöhten Risiko für ein Transplantatversagen einhergingen. Die komplexen und vielschichtigen Fragestellungen im Bereich der Keratoplastik lieferten uns des Öfteren nur geringe Fallzahlen bezüglich der einzelnen Variablen. Ein Beispiel hierfür wäre die Amöbenkeratitis, welche in einer Gesamt-Studienpopulation von 377 Patienten bei lediglich 4 der Patienten (1,1%) diagnostiziert werden konnte. Die Aussagekraft der sich aus der Auswertung solch kleiner Fallzahlen ergebenden Resultate ist daher mit Umsicht zu betrachten.

In unserer Studie wurden Patienten mit vielerlei verschiedenen Indikationen mit einbezogen – gleichsam Hochrisiko- wie Normalrisiko-Patienten. Dies reduzierte natürlicherweise den Grad an Spezifität im Vergleich mit anderen Studien, deren Patientenkollektiv lediglich eine

einzelne Indikation bzw. Diagnose aufwies. Das Ziel unserer Studie jedoch war eine Einschätzung nicht des Risikos einer ganz spezifischen Indikation, sondern des Patientenkollektives einer Universitäts-Augenklinik im Gesamten, welches typenspezifisch viele Hochrisiko-Eingriffe beinhaltete. Viele Studien fokussierten ihre Untersuchungen entweder ausschließlich auf Hochrisiko- oder Normalrisiko-Keratoplastiken oder aber beschränkten sich lediglich auf eine oder zwei bestimmte Diagnosen. Die Anzahl an mit unserer Studie direkt vergleichbaren Untersuchungen, welche sowohl Hochrisiko- als auch Normalrisiko-Patienten sowie ein möglichst breites Feld an Indikationen abdeckten, war dagegen begrenzt.

Differente Studiendesigns, unterschiedliche Klassifizierungen und nicht zuletzt auch Differenzen in den verschiedenen Bevölkerungspopulationen schränkten die literarische Vergleichbarkeit noch zusätzlich ein. Die Tatsache, dass bis dato keine einheitliche Definition des Begriffs Hochrisiko-Keratoplastik vorlag, trug ihren Teil dazu bei.

Ebenfalls kritisch beleuchtet werden muss der schleichende Verlust vieler Patienten im Rahmen des längerfristigen Follow-ups – nach zwei Jahr erschienen nur noch 63,9% der Nicht-Versager zu einer Nachuntersuchung, nach drei Jahren sogar nur noch 48,7%. Gründe hierfür sind vermutlich vielfältiger und nur schwer fassbarer Art. Bei Beschwerdefreiheit und dem Ausbleiben von Komplikationen bevorzugten die Patienten häufig eine Weiterbehandlung beim nächstgelegenen niedergelassenen Augenarzt. Weitere Ursachen könnten ein fehlendes Problem-Bewusstsein seitens des Patienten, der Umzug in eine andere Region, eine eventuell zu weite Anreise oder das Versterben des Patienten sein. Für eine Langzeitstudie nach Keratoplastik wäre jedoch eine Beobachtung des gesamten Patientenkollektivs über den kompletten Zeitraum der Studie mittels regelmäßiger Nachuntersuchungen wünschenswert. Auch andere Langzeitstudien litten unter dem Problem des Patientenschwundes: Thompson et al. betrachteten 3.992 Transplantate über einen Zeitraum von 14 Jahren – nach 10 Jahren fanden sich auch hier nur noch 180 dieser Patienten zur Nachuntersuchung ein. Dies entsprach nur mehr einem Anteil von 4,5% des ursprünglichen Kollektivs [38]. Aufgrund dieses kontinuierlichen Patientenschwundes im Laufe des Follow-ups sind die Angaben bezüglich einer 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in ihrer Aussagekraft nur begrenzt interpretierbar.

In den letzten Jahren fanden neben einer pKP auch neuere Operationsmethoden wie die in Kapitel 1.4.2 beschriebenen Techniken der DMEK und DSAEK zunehmende Beachtung. Diese neueren Operationsmethoden konnten im Rahmen unserer Studie leider nicht berücksichtigt werden. Zum Zeitpunkt der Durchführung waren hierzu noch nicht genügend Daten

vorhanden bzw. noch nicht genügend Hornhäute transplantiert worden, um ein Mindest-Follow-up von einem Jahr sowie eine gewisse Aussagekraft der Ergebnisse gewährleisten zu können. Da sich die von uns untersuchten Daten daher ausschließlich auf die Durchführung perforierender Keratoplastiken bezogen, kann die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Operationsmethoden der Hornhauttransplantation nicht mit Gewissheit vorhergesagt werden.

Zusammenfassend sei gesagt, dass die Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung aufgrund des Studiendesigns immer in einer gewissen Weise von limitierender Art sind. Der Erfolg bzw. die Wertigkeit einer solchen Studie basiert grundlegend auf einer kontinuierlichen sowie möglichst lückenlosen schriftlichen Dokumentation des Untersuchten. Das ideale Studiendesign zur Identifikation von Risikofaktoren wäre die prospektive, randomisiert und kontrolliert durchgeführte Studie. Diese wäre aus ethischer Sicht jedoch meist nur schwer vertretbar.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Im Rahmen unserer retrospektiven Studie über 377, an der Augenklinik der LMU in einem Zeitraum zwischen 2001 und 2011 durchgeführten penetrierenden Keratoplastiken, konnten in einem ersten Schritt mittels univariater Einzelanalyse insgesamt 38 verschiedene Risikofaktoren identifiziert werden. Generell ist es problematisch, einzelne Variablen isoliert als individuelle Risikofaktoren für ein Transplantatversagen zu betrachten, da in der Realität natürlich meist eine Vielzahl multipler Pathologien zusammenspielen. Ergebnisse einer univariaten Analyse sollten daher stets mit Bedacht und klinischem Hintergrundwissen interpretiert werden. Die Möglichkeit eines etwaigen *Confoundings* zwischen den einzelnen Variablen muss bedacht werden. Diesem Umstand Rechnung tragend, wurde in einem zweiten Schritt – ergänzend zur univariaten – auch eine multivariate Analyse angewandt, um unabhängige Risikofaktoren für ein Transplantatversagen identifizieren zu können. Die Cox-Regression ließ uns ein Transplantatversagen nicht nur als binäre Variable betrachten, sondern stellte auch einen Zusammenhang mit dessen Zeitabhängigkeit her. Sie bezog die unterschiedlichen Follow-up- sowie Überlebenszeiten in ihre Berechnungen mit ein. Im Rahmen der multivariaten Analyse identifizierten wir dann 22 unabhängige Variablen, die mit einem erhöhten Risiko für ein Transplantatversagen einhergingen.

Im Gesamten betrachtet stellte sich ein Transplantatüberleben von 73,5% als durchaus kongruent mit der bestehenden Literatur dar und basierte dabei zu einem großen Teil auf prä-, pe-

ri- sowie postoperativen Faktoren, die das transplantierte Auge bzw. den dahinter stehenden Patienten näher charakterisierten. Die von uns präsentierten Risikofaktoren für ein Transplantatversagen stimmen im Wesentlichen mit denen in vergleichbarer Literatur beschriebenen überein und sollten bereits im Vorfeld bei Planung der Transplantation und Nachsorge von Patienten wie auch Operateuren in Betracht gezogen werden. Sie können von beiden Seiten als prognostischer Leitfaden angewandt werden.

Wichtig war uns im Rahmen unserer Untersuchungen die relativ umfassende Abdeckung einer Vielzahl möglicher Risikofaktoren – insbesondere auch der Spender- bzw. Transplantatfaktoren. Obwohl es zu den Routineaufgaben einer jeden Hornhautbank zählt, Informationen bezüglich des Spenders zu sammeln und zu archivieren, existieren in der bestehenden Literatur nur verhältnismäßig wenige Angaben über die Assoziationen von Spenderfaktoren mit einem Transplantatversagen [89, 181]. Hier wären in Zukunft ausgedehntere Studien erstrebenswert.

Trotz der Vergleichbarkeit unserer Untersuchungen mit den Ergebnissen anderer Studien bestand in einigen Punkten eine beträchtliche Varianz der verschiedenen Arbeiten untereinander. Ein Effekt, der vermutlich auf die unterschiedlichen Patientenpopulationen, Studiendesigns, Klassifikationen, Follow-up Zeiten sowie statistischen Methoden zur Auswertung zurückzuführen ist. Für andere Arten der Transplantation existiert bereits der Begriff des *center effects*. Dieser beschreibt die zum Teil erheblichen Unterschiede im Überleben eines transplantierten Gewebes (z. B. im Rahmen einer Nierentransplantation), welche sich zwischen verschiedenen Patienten-Populationen finden lassen [88, 183, 269, 270].

Doch nicht nur zwischen verschiedenen Patientenkollektiven, auch innerhalb ein und derselben Population an Patienten kann das Risiko für ein Transplantatversagen beträchtlich variieren. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn es sich hierbei um ein so vielfältiges und breit gefächertes Kollektiv wie das eines Universitätsklinikums handelt. Da ein Transplantatversagen für Keratoplastik-Patienten ein anhaltendes Risiko darstellt, sind fortwährende Nachuntersuchungen auch auf lange Sicht hin notwendig und sinnvoll. Leider gibt es bis jetzt verhältnismäßig wenige Studien, die sich mit einem Langzeitüberleben von penetrierenden Keratoplastiken über einen Zeitraum von mehr als 5 Jahren beschäftigen, und gleichzeitig auch eine ausreichend große Fallzahl aufweisen können [38, 93, 95, 97, 181]. Das Wissen aber, aus welchem wir heute bezüglich der Risiko- und Einflussfaktoren eines Transplantatversagens schöpfen können, basiert im Wesentlichen auf eben solch groß angelegten Regis-

terstudien. Diese beschäftigten sich bis dato vor allem mit der Technik der perforierenden Keratoplastik. Die lamellären Techniken können zum jetzigen Zeitpunkt häufig noch kein ausreichendes Follow-up für aussagekräftige Langzeitprognosen vorweisen [5].

Die perforierende Keratoplastik stellt heute zwar immer noch die häufigste Transplantations-Art weltweit dar, lamelläre Techniken gewinnen aber zunehmend an Einfluss. Es wird die Aufgabe künftiger Studien sein, herauszufinden, wie vielversprechend und erfolgreich diese neuen Methoden gerade auch im Langzeitverlauf wirklich sind. Auch den Einfluss der erst kürzlich neu entdeckten sechsten Hornhautschicht (*Dua's layer*) [28] – sowohl auf die ophthalmologische Chirurgie als auch auf posteriore korneale Pathologien – wird es zu quantifizieren gelten.

Trotz der klinischen Erfahrung von mehr als einem ganzen Jahrhundert [14], und trotz des sogenannten Immunprivilegs, welches Hornhaut und vorderes Augensegment charakterisiert [271], legen weit angelegte Langzeitstudien wie die von Williams et al. nahe, dass das Langzeitüberleben eines kornealen Transplantats im Grunde nicht wesentlich besser ist, als das anderer transplanterter Organe [4, 127-129, 183, 272]. Williams et al. berichteten von einer Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit, die kontinuierlich bis zu einem Wert von 55% nach 15 Jahren abfiel, die 10-Jahres-Überlebensrate für Hochrisiko-Patienten betrug sogar unter 35% [4, 272]. Auch unsere 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei unter 60%.

Gerade diese Zahlen bestätigen, dass es unabdingbar sein muss, sich nicht auf dem „guten Ruf“, der einer Hornhauttransplantation gemeinhin anhaftet, auszuruhen. Stattdessen gilt es beständig der Frage nachzugehen, wie sich ein Transplantatüberleben noch zusätzlich verbessern ließe. Die Innovationen hinsichtlich einer verlängerten Überlebensrate, welche in den letzten Jahren in der Transplantationsmedizin generell stattgefunden haben, basierten vor allem auf besserer Immunsuppression sowie der präoperativen Überprüfung einer guten HLA (*Human Leukocyte Antigen*)-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger (HLA-Matching) [4]. Die Bedeutung dieser Gewebetypisierung für die Augenheilkunde ist sehr umstritten und die Meinungen hierzu gehen stark auseinander [5, 105, 272]. Zumindest jedoch für Hochrisiko-Patienten bzw. multiple Versager scheint ein Nutzen durchaus gegeben zu sein [4, 126, 182, 273-275].

Die Operationstechniken im Bereich der Keratoplastik unterliegen einer fortwährenden Weiterentwicklung. Gerade in den letzten Jahren wurden mit wachsendem Interesse immer mehr neue, bedarfsadaptierte Varianten praktiziert. Daher ist es umso wichtiger, auch weiterhin –

und gerade im Hinblick auf diese neuen Operationsmethoden – Daten bezüglich eines Transplantatüberlebens zu sammeln und kritisch zu evaluieren. Auch Vergleichen zwischen den verschiedenen Formen der Keratoplastik und ihren Überlebens-Prognosen (wie durchgeführt von Ang et al. [131]) wird in Zukunft eine stärkere Gewichtung beizumessen sein.

5. Zusammenfassung

Zielsetzung und Fragestellung:

Die menschliche Hornhaut ist das weltweit am häufigsten transplantierte Gewebe und die perforierende Keratoplastik die hierfür am häufigsten angewandte Operations-Technik. Die Indikationen für eine Keratoplastik beinhalten hierbei eine große Bandbreite an unterschiedlichsten Erkrankungen [5, 125]. Der relative Erfolg der penetrierenden Keratoplastik heutzutage lässt sich auf Fortschritte in Material, Operationsmethoden, Bereichen der Immunologie und ophthalmologischen Pharmakologie, Konservierungsmethoden sowie dem sich ständig weiterentwickelnden System der Hornhautbanken zurückführen [38, 276]. Um Patienten mit der Notwendigkeit zur Keratoplastik optimal beraten und behandeln zu können, ist das Erkennen und richtige Einschätzen von Risiken für ein späteres Transplantatversagen von Anfang an von größter Bedeutung. Ziel und Zweck dieser Studie war es daher, das Transplantatüberleben der an der Augenklinik der LMU München durchgeführten penetrierenden Keratoplastiken zu evaluieren, um somit Risikofaktoren für ein eventuelles Transplantatversagen identifizieren zu können.

Material und Methoden:

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden anhand von Transplantationslisten ca. 1.000 Patienten erfasst, die sich in einem Zeitraum zwischen 2001 und 2011 an der Augenklinik der LMU München einer penetrierenden Keratoplastik unterzogen hatten. Nach Überprüfung auf Eignung bezüglich eines Einschlusses in die Studie zeigten sich letztendlich 377 Patienten für eine Aufnahme geeignet. Um potenzielle Risikofaktoren für ein etwaiges Hornhauttransplantat-Versagen herauszufiltern, wurden im Voraus 54 Parameter definiert, die für unsere Fragestellung von Belang sein könnten. Diese Parameter beinhalteten Angaben zum Spender bzw. zum Transplantat, zum präoperativen Status des Empfängers, zu intraoperativen Faktoren sowie zu postoperativen Begebenheiten. Die Akten der Patienten wurden bezüglich dieser 54 Parameter gesichtet und die Ergebnisse in einer eigens hierfür erstellten SPSS-Tabelle dokumentiert. Ausgewertet wurden die erhobenen Daten ebenfalls unter Zuhilfenahme des IBM SPSS Statistics-Programms mittels Cox-Regression im Rahmen einer uni- und multivariaten Analyse.

Ergebnisse:

In einem ersten Schritt konnten mittels univariater Einzelanalyse insgesamt 38 verschiedene Risikofaktoren identifiziert werden, die statistisch signifikant mit einem Transplantatversagen assoziiert waren. In einem zweiten Schritt wurden diese im Rahmen einer multivariaten Analyse auf Interaktionseffekte hin überprüft. Schlussendlich ergaben unsere Untersuchungen 22 unabhängige Risikofaktoren für ein Transplantatversagen. Das Gesamt-Überleben betrug 73,5% mit einem mittleren Follow-up von $39,3 \pm 32,3$ Monaten, die Versagensrate lag bei 26,5% mit einer medianen Überlebenszeit von 40 Monaten. Das von uns untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 44,3% Hochrisiko- sowie 55,7% Normalrisiko-Patienten.

Schlussfolgerungen:

Die Prognosen für eine perforierende Keratoplastik waren mit einem Gesamt-Überleben von 73,5% generell gut. Das Transplantatüberleben allerdings hing entscheidend von prä- und perioperativ bestehenden Faktoren sowie postoperativ aufgetretenen Umständen ab.

Die in dieser Studie identifizierten Risikofaktoren spiegelten die Zusammensetzung des Patientenkollektivs an einem Universitätsklinikum wieder. Unsere Ergebnisse ließen sich mit denen gleichwertiger Studien vergleichen, wobei die von uns gewonnenen Erkenntnisse größtenteils bestätigt wurden. Sie bekräftigen daher die Bedeutung von prä-, peri-, und postoperativen Risikofaktoren für das Langzeitüberleben eines Hornhaut-Transplantats. Obwohl die Ergebnisse dieser Studie anhand des Patientenkollektivs der Augenklinik der LMU München und ihrer Hornhautbank gewonnen wurden, stehen sie repräsentativ für das zu Hochrisiko-Patienten neigende Kollektiv einer jeden Universitäts-Augenklinik. Sie können und sollen als prognostische Leitlinien sowie als Entscheidungshilfe verstanden und genutzt werden, sowohl von Seiten des behandelnden Arztes als auch des Patienten.

Literaturverzeichnis

1. Mannis, M.J., A.A. Mannis, and D.M. Albert, *Corneal transplantation: a history in profiles*. Vol. 6. 1999: JP Wayenborgh.
2. Moffatt, S.L., V.A. Cartwright, and T.H. Stumpf, *Centennial review of corneal transplantation*. Clinical & experimental ophthalmology, 2005. **33**(6): p. 642-657.
3. Whitcher, J.P., M. Srinivasan, and M.P. Upadhyay, *Corneal blindness: a global perspective*. Bulletin of the World Health Organization, 2001. **79**(3): p. 214-221.
4. Williams, K.A., et al., *How effective is penetrating corneal transplantation? Factors influencing long-term outcome in multivariate analysis*. Transplantation, 2006. **81**(6): p. 896-901.
5. Tan, D.T.H., et al., *Corneal transplantation*. The Lancet, 2012. **379**(9827): p. 1749-1761.
6. Barron, B., *Penetrating keratoplasty*. The cornea. Boston: Butterworth-Heinemann, 1998: p. 805-45.
7. Cursiefen, C., B. Seitz, and F.E. Kruse, *Hornhauttransplantation - Glänzende Bilanz und viele Perspektiven*. Deutsches Ärzteblatt, 2005. **102**: p. 3078-3080.
8. Ardjomand, N., et al., *100 Jahre erfolgreiche Hornhauttransplantation*. Spektrum der Augenheilkunde, 2007. **21**(3): p. 144-153.
9. Seitz, B., A. Langenbucher, and G.O. Naumann, *The penetrating keratoplasty. A 100-year success story*. Ophthalmologie, 2005. **102**(12): p. 1128-36, 1138-9.
10. Calabrese, S., et al., *Histopathology of retrocorneal membranes after keratoplasty*. Klin Monbl Augenheilkd, 2010. **227**(10): p. 815-8.
11. De Quengsy, G.P., *Précis ou cours d'opérations sur la chirurgie des yeux: puisé dans le sein de la pratique, & enrichi de figures en taille-douce*. Vol. 2. 1789, Paris: Didot.
12. Reisinger, F., *Die Keratoplastik, ein Versuch zur Erweiterung der Augenheilkunst*. Bay Ann Chir Augenhk Gebh, 1824. **1**: p. S207-.
13. Sellerbeck, S.D., *Ueber Keratoplastik*. Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie, 1878. **24**(4): p. 1-46.
14. Zirm, E.K., *Eine erfolgreiche totale Keratoplastik (A successful total keratoplasty)*. 1906. Refract Corneal Surg, 1989. **5**(4): p. 258-61.
15. Rohrbach, J.M. and F. Tost, *Geschichte der Keratoplastik*. Zeitschr prakt Augenheilkd, 2004. **25**: p. 469-477.
16. Filatov, V.P., *Transplantation of the cornea from preserved cadavers' eyes*. The Lancet, 1937. **229**(5937): p. 1395-1397.
17. Filatov, V. and O. Sitchevska, *Transplantation of the cornea*. Archives of Ophthalmology, 1935. **13**(3): p. 321-347.
18. Ehlers, N., J. Hjortdal, and K. Nielsen, *Corneal grafting and banking*. Dev Ophthalmol, 2009. **43**: p. 1-14.

19. Ono, S.J., *The birth of transplantation immunology: the Billingham-Medawar experiments at Birmingham University and University College London. 1951.* J Exp Biol, 2004. **207**(Pt 23): p. 4013-4.
20. Alberth, B., *Prevention of vascularization of the transplanted cornea by orally administered prednisolone.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1961. **163**: p. 562-74.
21. Sachsenweger, M., *Augenheilkunde. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. 2003,* Stuttgart: Thieme. XVI, 443 S.
22. Sundmacher, R. and T. Reinhard, *Bedarfsdeckung mit qualitätsgesicherten Hornhautimplantaten Rolle der Hornhautbanken und der Kostenträger in Deutschland.* Der Ophthalmologe, 2001. **98**(3): p. 277-284.
23. Seitz, B., et al., *Hornhauttransplantation: Zu geringe Spendenbereitschaft.* Dtsch Arztebl International, 2004. **101**(49): p. 3326-.
24. Rahman, I., et al., *Penetrating keratoplasty: indications, outcomes, and complications.* Eye, 2008. **23**(6): p. 1288-1294.
25. Schünke, M., *Prometheus - Lernatlas der Anatomie, Kopf und Neuroanatomie.* 2006, Stuttgart [u.a.]: Thieme. 415 S.
26. Grehn, F., *Hornhaut,* in *Augenheilkunde.* 2012, Springer: Berlin [u.a.]. p. 109-142.
27. Lang, G.K., *Hornhaut (Kornea),* in *Augenheilkunde,* G.K. Lang and O. Gareis, Editors. 2008, Thieme: Stuttgart [u.a.]. p. 105-148.
28. Dua, H.S., et al., *Human Corneal Anatomy Redefined: A Novel Pre-Descemet's Layer (Dua's Layer).* Ophthalmology, 2013.
29. Streilein, J.W., *New thoughts on the immunology of corneal transplantation.* Eye (Lond), 2003. **17**(8): p. 943-8.
30. Bialasiewicz, A.A. and V. Klauss, *Infektionskrankheiten des Auges.* 1995, Stuttgart, Jena, New York: Gustav Fischer.
31. Lund, O.-E. and T.N. Waubke, *Auge und Immunologie: Hauptreferate der XXVI. Essener Fortbildung für Augenärzte.* Vol. 125. 1991, Stuttgart: Enke.
32. Langston, D.P. and E.C. Dunkel, *Handbook of ocular drug therapy and ocular side effects of systemic drugs.* 1991, Boston, Toronto, London: Little, Brown. 182-217.
33. Streilein, J.W., et al., *The eye's view of antigen presentation.* Hum Immunol, 2002. **63**(6): p. 435-43.
34. Dobbins, K.R., F.W. Price, Jr., and W.E. Whitson, *Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the midwestern United States.* Cornea, 2000. **19**(6): p. 813-6.
35. Legeais, J.M., et al., *Nineteen years of penetrating keratoplasty in the Hotel-Dieu Hospital in Paris.* Cornea, 2001. **20**(6): p. 603-6.
36. Muraine, M., et al., *Long-term results of penetrating keratoplasty. A 10-year-plus retrospective study.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2003. **241**(7): p. 571-6.
37. Randleman, J.B., C.D. Song, and D.A. Palay, *Indications for and outcomes of penetrating keratoplasty performed by resident surgeons.* Am J Ophthalmol, 2003. **136**(1): p. 68-75.

38. Thompson, R.W., et al., *Long-term graft survival after penetrating keratoplasty*. Ophthalmology, 2003. **110**(7): p. 1396-1402.
39. Williams, K.A., et al., *How successful is corneal transplantation? A report from the Australian Corneal Graft Register*. Eye (Lond), 1995. **9** (Pt 2): p. 219-27.
40. Asimakis, P. and C.M. Kirkness, *Storage of donor corneas, surgery, outcome, and complications of penetrating keratoplasty*. Curr Opin Ophthalmol, 1996. **7**(4): p. 35-40.
41. Gordon, M.O., et al., *Baseline Factors Predictive of Incident Penetrating Keratoplasty in Keratoconus*. American Journal of Ophthalmology, 2006. **142**(6): p. 923-930.e1.
42. Williams, K., et al., *The Australian Corneal Graft Registry 1990 to 1992 report*. Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology, 1993. **21**(2): p. 1-&.
43. Cosar, C.B., et al., *Indications for Penetrating Keratoplasty and Associated Procedures, 1996-2000*. Cornea, 2002. **21**(2): p. 148-151.
44. Maeno, A., et al., *Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics*. Cornea, 2000. **19**(1): p. 7-11.
45. Maier, P., T. Reinhard, and C. Cursiefen, *Hauchdünne Hornhauttransplantate; schnelle und gute Sehschärfenerholung*. Dtsch Arztebl International, 2013. **110**(21): p. 365-71.
46. Wilson, S.E. and W.M. Bourne, *Fuchs' dystrophy*. Cornea, 1988. **7**(1): p. 2-18.
47. Erb, C., *Medikamentöse Augentherapie*. 5., vollst. überarb. Aufl. ed. 2011, Stuttgart [u.a.]: Thieme. XVII, 510 S.
48. Waring, G.O., 3rd and K.D. Hanna, *The Hanna suction punch block and trephine system for penetrating keratoplasty*. Arch Ophthalmol, 1989. **107**(10): p. 1536-9.
49. Seitz, B., et al., *Dezentrierung der Spenderhornhaut bei mechanischer und Excimerlaser Trepanation für die perforierende Keratoplastik*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2000. **217**(03(217)): p. 144-151.
50. Brightbill, F.S., F.M. Polack, and T. Slappey, *A comparison of two methods for cutting donor corneal buttons*. Am J Ophthalmol, 1973. **75**: p. 500-506.
51. Buratto, L., *Globe-holder and artificial anterior chamber*. Refract Corneal Surg, 1990. **6**: p. 205-206.
52. Krumeich, J., et al. *Geführtes Trepansystem für perforierende Keratoplastiken*. in *3. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Intraokularlinsen Implantation*. 1990. Springer.
53. Sauer, R., et al., *Impact of intracameral pressure on donor cut angles in nonmechanical Er:YAG laser trephination for penetrating keratoplasty*. Klin Monbl Augenheilkd, 2003. **220**(6): p. 396-403.
54. Seitz, B., et al., *Nonmechanical corneal trephination with the excimer laser improves outcome after penetrating keratoplasty*. Ophthalmology, 1999. **106**(6): p. 1156-64; discussion 1165.
55. Behrens, A., et al., *"Orientation teeth" in non-mechanical laser corneal trephination for penetrating keratoplasty: 2.94 microm Er:YAG v 193 nm ArF excimer laser*. Br J Ophthalmol, 1999. **83**(9): p. 1008-12.

56. Langenbucher, A., et al., *Transplantatverkipfung nach perforierender Keratoplastik - Vergleich zwischen nichtmechanischer Trepanation mittels Excimerlaser und Motortrepanation*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 1998. **212**: p. 129-140.
57. Foulks, G.N., H.D. Perry, and C.H. Dohlman, *Oversize corneal donor grafts in penetrating keratoplasty*. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1979. **86**: p. 490-494.
58. Heidemann, D.G., et al., *Oversized donor grafts in penetrating keratoplasty*. Arch Ophthalmol, 1985. **103**: p. 1807-1811.
59. Perl, T., K.H. Charlton, and P.S. Binder, *Disparate diameter grafting. Astigmatism, intraocular pressure, and visual acuity*. Ophthalmology, 1981. **88**(8): p. 774-81.
60. Javadi, M.A., et al., *A comparison between donor-recipient corneal size and its effect on the ultimate refractive error induced in keratoconus*. Cornea, 1993. **12**(5): p. 401-5.
61. Hoffmann, F., *Suture technique for perforating keratoplasty*. Klin Monbl Augenheilkd, 1976. **169**(5): p. 584-90.
62. Mackensen, G., *Suture material and technique of suturing in microsurgery*. Bibl Ophthalmol, 1968. **77**: p. 88-95.
63. Grimes, S., R. Stulting, and M. Lynn. *Predictive factors for post-penetrating keratoplasty wound dehiscence*. in *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1994. Lippincott-Raven Publ 227 East Washington SQ, Philadelphia, PA 19106.
64. Franceschetti, A. and M. Doret, *Hornhauttransplantation à chaud*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 1950. **117**: p. 449-458.
65. Shimmura, S. and K. Tsubota, *Deep anterior lamellar keratoplasty*. Curr Opin Ophthalmol, 2006. **17**(4): p. 349-55.
66. Reinhart, W.J., et al., *Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty: a report by the American Academy of Ophthalmology*. Ophthalmology, 2011. **118**(1): p. 209-218.
67. Tillett, C.W., *Posterior lamellar keratoplasty*. Am J Ophthalmol, 1956. **41**(3): p. 530-3.
68. Melles, G.R., R.H. Wijdh, and C.P. Nieuwendaal, *A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis)*. Cornea, 2004. **23**(3): p. 286-8.
69. Melles, G.R., et al., *Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK)*. Cornea, 2006. **25**(8): p. 987-90.
70. Dapena, I., L. Ham, and G.R. Melles, *Endothelial keratoplasty: DSEK/DSAEK or DMEK--the thinner the better?* Curr Opin Ophthalmol, 2009. **20**(4): p. 299-307.
71. Terry, M.A., *Endothelial Keratoplasty: History, Current State, and Future Directions*. Cornea, 2006. **25**(8): p. 873-878 10.1097/01.ico.0000244869.54761.50.
72. Magitot, A., *Transplantation of the human cornea previously preserved in an antiseptic fluid*. Journal of the American Medical Association, 1912. **59**(1): p. 18-21.
73. Bennie, H.J., *Preserving the cornea: corneal storage media*. Current Opinion in Ophthalmology, 2006. **17**(4): p. 332-337.

74. Stocker, F.W., *The endothelium of the cornea and its clinical implications*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 1953. **51**: p. 669.
75. Bundesärztekammer, *Richtlinien zum Führen einer Hornhautbank*, in *Dtsch Arztebl International*. 2000. p. 2122-.
76. Wilhelm, F.W. and G. Duncker, *Kurzer Rückblick auf die Konservierung von Gewebe für die okuläre Transplantation*, in *Augenbanken*, F.W. Wilhelm, G. Duncker, and T. Bredehorn, Editors. 2002, Walter de Gruyter: Berlin, New York. p. 3-7.
77. Schroeter, J., et al., *Arbeitsrichtlinien*. Der Ophthalmologe, 2009. **106**(3): p. 265-276.
78. Bohringer, D., et al., *Costs and financing. A cost calculation of an up-to-date eye bank in Germany*. Dev Ophthalmol, 2009. **43**: p. 120-4.
79. Redbrake, C., et al., *Untersuchungen zum Energiestoffwechsel der humanen Hornhaut in verschiedenen Kultursystemen*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 1997. **210**(04): p. 213-218.
80. Pels, E., H. Beele, and I. Claerhout, *Eye bank issues: II. Preservation techniques: warm versus cold storage*. Int Ophthalmol, 2008. **28**(3): p. 155-63.
81. McCarey, B.E. and H.E. Kaufman, *Improved corneal storage*. Invest Ophthalmol, 1974. **13**(3): p. 165-73.
82. Doughman, D.J., J.E. Harris, and M.K. Schmitt, *Penetrating keratoplasty using 37 C organ cultured cornea*. Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1976. **81**(5): p. 778-93.
83. Bourne, W.M., D.J. Doughman, and R.L. Lindstrom, *Organ-cultured corneal endothelium in vivo*. Archives of ophthalmology, 1977. **95**(10): p. 1818.
84. Doughman, D.J., et al., *Prolonged donor cornea preservation in organ culture: long-term clinical evaluation*. Cornea, 1982. **1**(1): p. 7.
85. Irschick, E., et al., *Einfluss der Kultur- und Entquellungsdauer auf die Klarheit von transplantierten Hornhäuten*. Spektrum der Augenheilkunde, 2009. **23**(4): p. 256-264.
86. Halberstadt, M., et al., *Cryopreservation of human donor corneas with dextran*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. **44**(12): p. 5110-5.
87. Inoue, K., et al., *A 10-year review of penetrating keratoplasty*. Japanese journal of ophthalmology, 2000. **44**(2): p. 139-145.
88. Sit, M., et al., *Corneal graft outcome study*. Cornea, 2001. **20**(2): p. 129-133.
89. Sugar, J., et al., *Donor risk factors for graft failure in the cornea donor study*. Cornea, 2009. **28**(9): p. 981-5.
90. Studies, C.C.T., *Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation: The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group*. Arch Ophthalmol, 1992. **110**: p. 1392.
91. Stark, W., et al., *Design and methods of the collaborative corneal transplantation studies*. Cornea, 1993. **12**(2): p. 93-103.
92. Sugar, A., et al., *Recipient risk factors for graft failure in the cornea donor study*. Ophthalmology, 2009. **116**(6): p. 1023-8.

93. Ing, J.J., et al., *Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty*. Ophthalmology, 1998. **105**(10): p. 1855-1865.
94. Maguire, M.G., et al., *Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies*. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. Ophthalmology, 1994. **101**(9): p. 1536-47.
95. Price, F.W., Jr., et al., *Five-year corneal graft survival. A large, single-center patient cohort*. Arch Ophthalmol, 1993. **111**(6): p. 799-805.
96. Bradley, B.A., et al., *Penetrating keratoplasty in the United Kingdom: an interim analysis of the corneal transplant follow-up study*. Clin Transpl, 1993: p. 293-315.
97. Dandona, L., et al., *Survival analysis and visual outcome in a large series of corneal transplants in India*. British journal of ophthalmology, 1997. **81**(9): p. 726-731.
98. Volker-Dieben, H.J., J. D'Amato, and C.C. Kok-van Alphen, *Hierarchy of prognostic factors for corneal allograft survival*. Aust NZJ Ophthalmol, 1987. **15**(1): p. 11-8.
99. Epstein, R.J., et al., *Penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis and keratoconus. Allograft rejection and survival*. Ophthalmology, 1987. **94**(8): p. 935-44.
100. Yorston, D., M. Wood, and A. Foster, *Penetrating keratoplasty in Africa: graft survival and visual outcome*. Br J Ophthalmol, 1996. **80**(10): p. 890-4.
101. Weisbrod, D.J., et al., *Outcomes of Repeat Penetrating Keratoplasty and Risk Factors for Graft Failure*. Cornea, 2003. **22**(5): p. 429-434.
102. Liu, E. and A.R. Slomovic, *Indications for penetrating keratoplasty in Canada, 1986-1995*. Cornea, 1997. **16**(4): p. 414-419.
103. Wilson, S.E. and H.E.r.E. Kaufman, *Graft failure after penetrating keratoplasty*. Survey of Ophthalmology, 1990. **34**(5): p. 325-356.
104. Kervick, G. and W. Shepherd, *The pattern of corneal graft rejection*. Cornea, 1990. **9**(3): p. 234-237.
105. Panda, A., et al., *Corneal graft rejection*. Surv Ophthalmol, 2007. **52**(4): p. 375-96.
106. Yamagami, S., Y. Suzuki, and T. Tsuru, *Risk factors for graft failure in penetrating keratoplasty*. Acta Ophthalmol Scand, 1996. **74**(6): p. 584-8.
107. Inoue, K., et al., *Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty*. Acta Ophthalmol Scand, 2001. **79**(3): p. 251-5.
108. Williams, K., et al., *Factors predictive of corneal graft survival. Report from the Australian Corneal Graft Registry*. Ophthalmology, 1992. **99**(3): p. 403-414.
109. Des Marchais, B., et al., *Role of presensitization and donor-recipient crossmatching in corneal graft outcome*. Cornea, 1998. **17**(2): p. 141-5.
110. Jonas, J.B., R.M. Rank, and W.M. Budde, *Immunologic graft reactions after allogenic penetrating keratoplasty*. Am J Ophthalmol, 2002. **133**(4): p. 437-43.
111. Khodadoust, A.A. and A.M. Silverstein, *Transplantation and rejection of individual cell layers of the cornea*. Invest Ophthalmol, 1969. **8**(2): p. 180-95.

112. Maumenee, A.E., *Clinical aspects of the corneal homograft reaction*. Invest Ophthalmol, 1962. **1**: p. 244-52.
113. Coster, D.J. and K.A. Williams, *The impact of corneal allograft rejection on the long-term outcome of corneal transplantation*. Am J Ophthalmol, 2005. **140**(6): p. 1112-22.
114. Alldredge, O.C. and J.H. Krachmer, *Clinical types of corneal transplant rejection. Their manifestations, frequency, preoperative correlates, and treatment*. Arch Ophthalmol, 1981. **99**(4): p. 599-604.
115. Maumenee, A., *The influence of donor-recipient sensitization on corneal grafts*. American journal of ophthalmology, 1951. **34**(5: 2): p. 142.
116. Koay, P.Y.P., et al., *Opinions on Risk Factors and Management of Corneal Graft Rejection in the United Kingdom*. Cornea, 2005. **24**(3): p. 292-296.
117. Miedziak, A., et al., *Evaluation of triggers for corneal graft rejection*. Ophthalmic surgery and lasers, 1999. **30**(2): p. 133-139.
118. Polack, F.M., *Corneal transplantation*. Invest Ophthalmol, 1973. **12**(2): p. 85-6.
119. Polack, F.M., *Histopathological and histochemical alterations in the early stages of corneal graft rejection*. J Exp Med, 1962. **116**: p. 709-18.
120. Havener Wh and S.G.W. Ll, *Corneal donor selection by blood type*. A.M.A. Archives of Ophthalmology, 1958. **60**(3): p. 443-447.
121. Khodadoust, A.A. and A.M. Silverstein, *The survival and rejection of epithelium in experimental corneal transplants*. Invest Ophthalmol, 1969. **8**(2): p. 169-79.
122. Khodadoust, A.A. and A.M. Silverstein, *Studies on the nature of the privilege enjoyed by corneal allografts*. Invest Ophthalmol, 1972. **11**(3): p. 137-48.
123. Khodadoust, A.A. and A.M. Silverstein, *Induction of corneal graft rejection by passive cell transfer*. Invest Ophthalmol, 1976. **15**(2): p. 89-95.
124. Gal, R.L., et al., *The effect of donor age on corneal transplantation outcome results of the cornea donor study*. Ophthalmology, 2008. **115**(4): p. 620-626 e6.
125. Fasolo, A., et al., *Risk factors for graft failure after penetrating keratoplasty: 5-year follow-up from the corneal transplant epidemiological study*. Cornea, 2011. **30**(12): p. 1328-35.
126. Volker-Dieben, H.J., et al., *Beneficial effect of HLA-DR matching on the survival of corneal allografts*. Transplantation, 2000. **70**(4): p. 640-8.
127. Cecka, J.M., *The UNOS Scientific Renal Transplant Registry*. Clinical transplants, 1999: p. 1-21.
128. Parsons, D., et al., *An update of the Canadian Organ Replacement Register (1998)*. Clinical transplants, 1998: p. 97.
129. Speich, R., et al., *Ten years of lung transplantation in Switzerland: results of the Swiss Lung Transplant Registry*. Swiss medical weekly, 2004. **134**(1/2): p. 18-23.
130. Williams, K.A., et al., *Risk factors for human corneal graft failure within the Australian corneal graft registry*. Transplantation, 2008. **86**(12): p. 1720-4.

131. Ang, M., et al., *Indications, outcomes, and risk factors for failure in tectonic keratoplasty*. Ophthalmology, 2012. **119**(7): p. 1311-9.
132. Hirneiss, C., et al., *Cost Utility for Penetrating Keratoplasty in Patients with Poor Binocular Vision*. Ophthalmology, 2006. **113**(12): p. 2176-2180.
133. Malinowski, M., *Systemisches Mycophenolatmofetil versus Cyclosporin A nach perforierender Hochrisiko-Keratoplastik, Ergebnisse einer randomisierten, prospektiven klinischen Studie*. 2002, Heinrich-Heine Universität: Düsseldorf. p. 98.
134. Sundmacher, R., *Immunreaktionen nach Keratoplastik*. Klin Monbl Augenheilkd, 1977. **171**(5): p. 705-22.
135. Volker-Dieben, H.J., et al., *Different influences on corneal graft survival in 539 transplants*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1982. **60**(2): p. 190-202.
136. Volker-Dieben, H.J., et al., *Interaction between prognostic factors for corneal allograft survival*. Transplant Proc, 1989. **21**(1 Pt 3): p. 3135-8.
137. Boisjoly, H.M., et al., *Association between corneal allograft reactions and HLA compatibility*. Ophthalmology, 1990. **97**(12): p. 1689-98.
138. Gibbs, D., et al., *The influence of tissue-type compatibility on the fate of full-thickness corneal grafts*. Trans Ophthalmol Soc UK, 1974. **94**(1): p. 101-26.
139. Ehlers, N. and J. Andersen, *Treatment of central corneal ulcers by a chaud transplantation of organ culture preserved donor tissue*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1987. **65**(5): p. 516-20.
140. Cowden, J.W., R.A. Copeland, Jr., and M.S. Schneider, *Large diameter therapeutic penetrating keratoplasties*. Refract Corneal Surg, 1989. **5**(4): p. 244-8.
141. Khodadoust, A.A., *Penetrating keratoplasty in the rabbit*. Am J Ophthalmol, 1968. **66**(5): p. 899-905.
142. Tuberville, A.W., C.S. Foster, and T.O. Wood, *The effect of donor cornea epithelium removal on the incidence of allograft rejection reactions*. Ophthalmology, 1983. **90**(11): p. 1351-6.
143. Hoffmann, F. and T. Pahlitzsch, *Predisposing factors in corneal graft rejection*. Cornea, 1989. **8**(3): p. 215-9.
144. Sundmacher, R. and T. Reinhard, *Central corneolimbal transplantation under systemic cyclosporin A cover for severe limbal stem cell insufficiency*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1996. **234 Suppl 1**: p. S122-5.
145. Reinhard, T., et al., *Long-term results of allogeneic penetrating limbo-keratoplasty in total limbal stem cell deficiency*. Ophthalmology, 2004. **111**(4): p. 775-82.
146. Sundmacher, R. and H. Peter, *Cyclosporin A systemisch nach Keratoplastik wegen rheumatischer Hornhautperforation und essentieller Bindehautschrumpfung*. Spektrum Augenheilkd, 1987. **1**: p. 1-5.
147. Reinhard, T. and R. Sundmacher, *Perforierende Keratoplastik bei endogenem Ekzem-Eine Indikation für systemisches Cyclosporin A-eine retrospektive Studie über 18 Patienten*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2008. **201**(09): p. 159-163.
148. Reinhard, T., T. Ruzicka, and R. Sundmacher, *Pathogenese, Klinik und Therapie der Augenbeteiligung bei Atopie*. Der Ophthalmologe, 1999. **96**(7): p. 473-488.

149. Kanski, J.J. and M. Spitznas, *Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie*. 1987, Thieme Verlag: Stuttgart, New York.
150. Vajpayee, R.B., et al., *Ocular atopy and mycotic keratitis*. Ann Ophthalmol, 1990. **22**(10): p. 369-72.
151. Hanna, C. and E.S. Irwin, *Fate of cells in the corneal graft*. Archives of Ophthalmology, 1962. **68**(6): p. 810.
152. McCulley, J., *Chemical injuries*. The Cornea: Scientific Foundation and Clinical Practice. 2nd. ed. Boston: Little, Brown, 1987: p. 527-42.
153. Sundmacher, R., T. Reinhard, and P. Heering, *Six years' experience with systemic cyclosporin A prophylaxis in high-risk perforating keratoplasty patients. A retrospective study*. Ger J Ophthalmol, 1992. **1**(6): p. 432-6.
154. Beyer, C.F., et al., *Oral acyclovir reduces the incidence of recurrent herpes simplex keratitis in rabbits after penetrating keratoplasty*. Arch Ophthalmol, 1989. **107**(8): p. 1200-5.
155. Mannis, M.J., et al., *Herpes simplex dendritic keratitis after keratoplasty*. Am J Ophthalmol, 1991. **111**(4): p. 480-4.
156. Holbach, L.M., et al., *Herpes simplex keratitis. On the long-term prognosis of first transplants after penetrating keratoplasty*. Ophthalmologie, 1993. **90**(6): p. 698-702.
157. Samples, J.R., et al., *Acanthamoeba keratitis possibly acquired from a hot tub*. Arch Ophthalmol, 1984. **102**(5): p. 707-10.
158. Jones, D.B., *Acanthamoeba--the ultimate opportunist?* Am J Ophthalmol, 1986. **102**(4): p. 527-30.
159. Thebpatiphat, N., et al., *Acanthamoeba keratitis: a parasite on the rise*. Cornea, 2007. **26**(6): p. 701-6.
160. Cohen, E.J., et al., *Medical and surgical treatment of Acanthamoeba keratitis*. Am J Ophthalmol, 1987. **103**(5): p. 615-25.
161. Reinhard, T., et al., *The influence of glaucoma history on graft survival after penetrating keratoplasty*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1997. **235**(9): p. 553-7.
162. Reinhard, T., D. Bohringer, and R. Sundmacher, *Accelerated chronic endothelial cell loss after penetrating keratoplasty in glaucoma eyes*. J Glaucoma, 2001. **10**(6): p. 446-51.
163. Althaus, C. and R. Sundmacher, *Keratoplasty in newborns with Peters' anomaly*. Ger J Ophthalmol, 1996. **5**(1): p. 31-5.
164. Reinhard, T. and R. Sundmacher, *Mittelfristige Ergebnisse nach perforierender Keratoplastik im Säuglings- und Kleinkindesalter*. Sitzungsberichte der, 1993. **154**: p. 55-61.
165. Stulting, R.D., et al., *Penetrating keratoplasty in children*. Ophthalmology, 1984. **91**(10): p. 1222-30.
166. Erlich, C., D. Rootman, and J. Morin, *Corneal transplantation in infants, children and young adults: experience of the Toronto Hospital for Sick Children, 1979-88*. Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie, 1991. **26**(4): p. 206.

167. Messmer, E.M., et al., *Triple surgery. Keratoplasty combined with cataract extraction and intraocular lens implantation*. Ophthalmologe, 2004. **101**(6): p. 549-53.
168. Katzin, H.M. and J.F. Meltzer, *Combined surgery for corneal transplantation and cataract extraction*. Am J Ophthalmol, 1966. **62**(3): p. 556-60.
169. Taylor, D.M., *Keratoplasty and intraocular lenses*. Ophthalmic Surg, 1976. **7**(1): p. 31-42.
170. Grehn, F., *Glaskörper, Vitrektomie*, in *Augenheilkunde*. 2012, Springer Berlin Heidelberg. p. 273-285.
171. Machemer, R. and E.W. Norton, *A new concept for vitreous surgery. 3. Indications and results*. Am J Ophthalmol, 1972. **74**(6): p. 1034-56.
172. Machemer, R., J.M. Parel, and H. Buettner, *A new concept for vitreous surgery. I. Instrumentation*. Am J Ophthalmol, 1972. **73**(1): p. 1-7.
173. Brunner, S. and S. Binder, *Vitrektomie: Chirurgische Prinzipien*. 2012: p. 67-76.
174. Lommatzsch, A., et al., *Long-term results after pars plana vitrectomy with 25 gauge technique*. Ophthalmologe, 2008. **105**(5): p. 445-51.
175. Heimann, H., et al., *Primary pars plana vitrectomy. Techniques, indications, and results*. Ophthalmologe, 2008. **105**(1): p. 19-26.
176. Ikeda, T., *Pars plana vitrectomy combined with penetrating keratoplasty*. Semin Ophthalmol, 2001. **16**(3): p. 119-25.
177. Gelender, H., et al., *Temporary keratoprosthesis for combined penetrating keratoplasty, pars plana vitrectomy, and repair of retinal detachment*. Ophthalmology, 1988. **95**(7): p. 897-901.
178. Koenig, S.B., et al., *Penetrating keratoplasty after placement of a temporary keratoprosthesis during pars plana vitrectomy*. Am J Ophthalmol, 1986. **102**(1): p. 45-9.
179. Altman, D.G., *Practical statistics for medical research*. Vol. 12. 1991: Chapman & Hall/CRC.
180. Cox, D.R., *Regression models and life-tables*. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 1972: p. 187-220.
181. Williams, K.A., et al., *The Australian corneal graft registry 2007 report*. 2007, Flinders University Press.
182. Khairuddin, R., et al., *HLA-A, HLA-B and HLA-DR matching reduces the rate of corneal allograft rejection*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2003. **241**(12): p. 1020-1028.
183. Coster, D.J., *Evaluation of corneal transplantation*. Br J Ophthalmol, 1997. **81**(8): p. 618-9.
184. Waldock, A. and S. Cook, *Corneal transplantation: how successful are we?* British Journal of Ophthalmology, 2000. **84**(8): p. 813-815.
185. Beckingsale, P., et al., *Penetrating keratoplasty: outcomes from a corneal unit compared to national data*. British journal of ophthalmology, 2006. **90**(6): p. 728-731.
186. Yee, R.W., et al., *Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age*. Current eye research, 1985. **4**(6): p. 671-678.

187. Armitage, W.J., A.D. Dick, and W.M. Bourne, *Predicting endothelial cell loss and long-term corneal graft survival*. Investigative ophthalmology & visual science, 2003. **44**(8): p. 3326-3331.
188. Carlson, K., et al., *Variations in human corneal endothelial cell morphology and permeability to fluorescein with age*. Experimental eye research, 1988. **47**(1): p. 27-41.
189. Møller-Pedersen, T., *A comparative study of human corneal keratocyte and endothelial cell density during aging*. Cornea, 1997. **16**(3): p. 333-338.
190. Nishimura, J.K., D.O. Hodge, and W.M. Bourne, *Initial endothelial cell density and chronic endothelial cell loss rate in corneal transplants with late endothelial failure*. Ophthalmology, 1999. **106**(10): p. 1962-1965.
191. Bourne, W.M., L.R. Nelson, and D.O. Hodge, *Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997. **38**(3): p. 779-82.
192. Stulting, R.D., et al., *Effect of donor and recipient factors on corneal graft rejection*. Cornea, 2012. **31**(10): p. 1141-7.
193. Rieck, P., J. Jaroszewski, and C. Hartmann, *Einschätzung des Hornhautendothels*. Augenbanken. Walter de Gruyter, Berlin-New York, 2002: p. 56-70.
194. Waring, G.O., et al., *The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function*. Ophthalmology, 1982. **89**(6): p. 531-590.
195. Wilhelm, F., G. Duncker, and T. Hammer, *Die Lagerung des Spenderauges in der gekühlten feuchten Kammer*. Augenbanken. Walter de Gruyter, Berlin-New York, 2002: p. 95-7.
196. Wilhelmus, K.R., et al., *Primary corneal graft failure. A national reporting system. Medical Advisory Board of the Eye Bank Association of America*. Arch Ophthalmol, 1995. **113**(12): p. 1497-502.
197. Bourne, W.M., *Penetrating keratoplasty with fresh and cryopreserved corneas. Donor endothelial cell survival in primates*. Arch Ophthalmol, 1978. **96**(6): p. 1073-4.
198. Vail, A., et al., *Conclusions of the corneal transplant follow up study. Collaborating Surgeons*. Br J Ophthalmol, 1997. **81**(8): p. 631-6.
199. Duncker, G., *Keratoplastik und Hornhautbank*. Der Ophthalmologe, 1995. **92**(3): p. 366-376.
200. Friedlaender, M., *Allergic and multisystem disease*. Allergy and Immunology of the Eye, Friedlaender, MH, ed., 2nd edition, Raven Press, New York, 1993: p. 259-260.
201. Williamson, J.S., S. DiMarco, and J.W. Streilein, *Immunobiology of Langerhans cells on the ocular surface. I. Langerhans cells within the central cornea interfere with induction of anterior chamber associated immune deviation*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1987. **28**(9): p. 1527-32.
202. Cursiefen, C., et al., *Angiogenesis and lymphangiogenesis in the cornea. Pathogenesis, clinical implications and treatment options*. Ophthalmologe, 2003. **100**(4): p. 292-9.
203. Cursiefen, C., *Immune privilege and angiogenic privilege of the cornea*. Chem Immunol Allergy, 2007. **92**: p. 50-7.
204. Volker-Dieben, H.J., *Corneal transplantation: state of the art*. Transplant Proc, 1989. **21**(1 Pt 3): p. 3116-9.

205. Williams, K.A., J.K. Ash, and D.J. Coster, *Histocompatibility antigen and passenger cell content of normal and diseased human cornea*. Transplantation, 1985. **39**(3): p. 265-9.
206. Hill, J.C., *Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty: Long-term results*. Eye, 1995. **9**(4): p. 422-428.
207. Boisjoly, H.M., et al., *Risk factors of corneal graft failure*. Ophthalmology, 1993. **100**(11): p. 1728-35.
208. Nguyen, T.H., et al., *Penetrating keratoplasty in active Acanthamoeba keratitis*. Cornea, 2010. **29**(9): p. 1000-4.
209. Joslin, C.E., et al., *Epidemiological Characteristics of a Chicago-area Acanthamoeba Keratitis Outbreak*. American Journal of Ophthalmology, 2006. **142**(2): p. 212-217.e2.
210. Ficker, L.A., C. Kirkness, and P. Wright, *Prognosis for keratoplasty in Acanthamoeba keratitis*. Ophthalmology, 1993. **100**(1): p. 105-10.
211. Bacon, A.S., et al., *A review of 72 consecutive cases of Acanthamoeba keratitis, 1984-1992*. Eye (Lond), 1993. **7** (Pt 6): p. 719-25.
212. Hargrave, S.L., J.P. McCulley, and Z. Hussein, *Results of a trial of combined propamidine isethionate and neomycin therapy for Acanthamoeba keratitis*. Brolene Study Group. Ophthalmology, 1999. **106**(5): p. 952-7.
213. Malaise-Stals, J., J. Collignon-Brack, and J.F. Weekers, *Corneal Endothelial Cell Density in Acute Angle-Closure Glaucoma*. Ophthalmologica, 1984. **189**(3): p. 104-109.
214. Olsen, T., *Non-contact specular microscopy of human corneal endothelium*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1979. **57**(6): p. 986-98.
215. Setälä, K., *Corneal endothelial cell density after an attack of acute glaucoma*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1979. **57**(6): p. 1004-13.
216. Charlin, R. and F.M. Polack, *The effect of elevated intraocular pressure on the endothelium of corneal grafts*. Cornea, 1982. **1**(3): p. 241-250.
217. Stewart, R.H. and R.L. Kimbrough, *Intraocular pressure response to topically administered fluorometholone*. Archives of Ophthalmology, 1979. **97**(11): p. 2139-2140.
218. Goldberg, D.B., D.J. Schanzlin, and S.I. Brown, *Incidence of increased intraocular pressure after keratoplasty*. Am J Ophthalmol, 1981. **92**(3): p. 372-7.
219. Sundmacher, R., A. Stefansson, and G. Mackensen, *Verlaufsbeobachtungen nach Keratoplastik*. Fortschr Ophthalmol, 1983. **80**: p. 224-227.
220. Stewart, R.M., et al., *Effect of glaucoma on corneal graft survival according to indication for penetrating keratoplasty*. Am J Ophthalmol, 2011. **151**(2): p. 257-62 e1.
221. Barkana, Y., et al., *Prediction of visual outcome after penetrating keratoplasty for pseudophakic corneal edema*. Ophthalmology, 2003. **110**(2): p. 286-290.
222. Price Mo, T.R.W.J.P.F.W., Jr., *Risk factors for various causes of failure in initial corneal grafts*. Archives of Ophthalmology, 2003. **121**(8): p. 1087-1092.
223. Sanchez-Thorin, J.C., *The cornea in diabetes mellitus*. Int Ophthalmol Clin, 1998. **38**(2): p. 19-36.

224. Boerner, C.F. and B.H. Thrasher, Jr., *Complications from anterior chamber lenses: report of cases*. Ann Ophthalmol, 1984. **16**(8): p. 742-4.
225. Kohnen, T., A. Strenger, and O.K. Klaproth, *Basiswissen refraktive Chirurgie: Korrektur von Refraktionsfehlern mit modernen chirurgischen Verfahren*. Dtsch Arztebl International, 2008. **105**(9): p. 163-72.
226. Menapace, R., *Die Kataraktoperation im Wandel der Zeit*. Spektrum der Augenheilkunde, 2009. **23**(3): p. 200-203.
227. Al-Mezaine, H. and M. Wagoner, *Repeat penetrating keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome*. British journal of ophthalmology, 2006. **90**(3): p. 324-327.
228. Ross, A.H., et al., *Long-term topical steroid treatment after penetrating keratoplasty in patients with pseudophakic bullous keratopathy*. Ophthalmology, 2009. **116**(12): p. 2369-2372.
229. Olsen, T., N. Ehlers, and E. Favini, *Long term results of corneal grafting in Fuchs' endothelial dystrophy*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1984. **62**(3): p. 445-52.
230. Pineros, O., et al., *Long-term results after penetrating keratoplasty for Fuchs' endothelial dystrophy*. Archives of ophthalmology, 1996. **114**(1): p. 15.
231. Patel, N.P., et al., *Indications for and outcomes of repeat penetrating keratoplasty, 1989–1995*. Ophthalmology, 2000. **107**(4): p. 719-724.
232. Claesson, M. and W.J. Armitage, *Ten-year follow-up of graft survival and visual outcome after penetrating keratoplasty in Sweden*. Cornea, 2009. **28**(10): p. 1124-9.
233. Philipp, W. and L. Speicher, *Langzeitergebnisse nach Keratoplastik à chaud*. Spektrum der Augenheilkunde, 2006. **20**(1): p. 2-5.
234. Killingsworth, D.W., et al., *Results of therapeutic penetrating keratoplasty*. Ophthalmology, 1993. **100**(4): p. 534-41.
235. Nobe, J.R., et al., *Results of penetrating keratoplasty for the treatment of corneal perforations*. Arch Ophthalmol, 1990. **108**(7): p. 939-41.
236. Stubiger, N., et al., *Keratoplastik à chaud*. Ophthalmologe, 1995. **92**(4): p. 427-32.
237. Bull, H. and W. Behrens-Baumann, *Tektonische Epikeratoplastik als Alternative zur Keratoplastik à chaud? Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 1997. **210**(02): p. 78-81.
238. Verhelle, V. and P.C. Maudgal, *Keratoplasty a chaud in severe keratitis*. Bull Soc Belge Ophtalmol, 1996. **261**: p. 29-36.
239. Laibson, P.R., *Current concepts and techniques in corneal transplantation*. Curr Opin Ophthalmol, 2002. **13**(4): p. 220-3.
240. Tanaka, M., et al., *Penetrating keratoplasty surgery combined with vitrectomy after failing previous corneal surgery*. Retina, 2003. **23**(1): p. 41-7.
241. Garcia-Valenzuela, E., et al., *Outcome of vitreoretinal surgery and penetrating keratoplasty using temporary keratoprosthesis*. Retina, 1999. **19**(5): p. 424-9.
242. Roters, S., et al., *Outcome of combined penetrating keratoplasty with vitreoretinal surgery for management of severe ocular injuries*. Retina, 2003. **23**(1): p. 48-56.

243. Arentsen, J.J., *Corneal transplant allograft reaction: possible predisposing factors*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 1983. **81**: p. 361.
244. Klareskog, L., et al., *Expression of Ia antigen-like molecules on cells in the corneal epithelium*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1979. **18**(3): p. 310-3.
245. Rodrigues, M.M., et al., *Langerhans cells in the normal conjunctiva and peripheral cornea of selected species*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1981. **21**(5): p. 759-65.
246. Gillette, T.E., J.W. Chandler, and J.V. Greiner, *Langerhans cells of the ocular surface*. Ophthalmology, 1982. **89**(6): p. 700-11.
247. Sundmacher, R. and O. Müller, *Endothelzellverluste nach Keratoplastik. Spiegelmikroskopische Verlaufsbeobachtungen bei Immunreaktionen gegen Transplantatendothel*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 1983. **182**(01): p. 86-90.
248. Santoul, C., et al., *Use of a specular microscope with pachymeter in ocular tolerance studies of eye drops in the rabbit. Evaluation of ocular tolerance of benzalkonium chloride in aqueous solution 0.01% and 0.1%*. Lens Eye Toxic Res, 1990. **7**(3-4): p. 359-69.
249. Yildirim, N., et al., *Glaucoma after penetrating keratoplasty: incidence, risk factors, and management*. J Ophthalmol, 2011. **2011**: p. 951294.
250. Mannis, M.J., et al., *Preoperative risk factors for surface disease after penetrating keratoplasty*. Cornea, 1997. **16**(1): p. 7-11.
251. Koenig, S.B. and G.J. Harris, *Temporary suture tarsorrhaphy after penetrating keratoplasty*. Cornea, 1991. **10**(2): p. 121-2.
252. Das, S., et al., *Microbial keratitis following corneal transplantation*. Clin Experiment Ophthalmol, 2007. **35**(5): p. 427-31.
253. Bates, A.K., et al., *Microbial keratitis after penetrating keratoplasty*. Eye (Lond), 1990. **4** (Pt 1): p. 74-8.
254. Vajpayee, R.B., et al., *Infectious Keratitis Following Keratoplasty*. Survey of Ophthalmology, 2007. **52**(1): p. 1-12.
255. Tseng, S.H. and K.C. Ling, *Late microbial keratitis after corneal transplantation*. Cornea, 1995. **14**(6): p. 591-4.
256. Akova, Y.A., et al., *Microbial keratitis following penetrating keratoplasty*. Ophthalmic Surg Lasers, 1999. **30**(6): p. 449-55.
257. Tavakkoli, H. and J. Sugar, *Microbial keratitis following penetrating keratoplasty*. Ophthalmic Surg, 1994. **25**(6): p. 356-60.
258. Harris, D.J., Jr., et al., *Late bacterial and fungal keratitis after corneal transplantation. Spectrum of pathogens, graft survival, and visual prognosis*. Ophthalmology, 1988. **95**(10): p. 1450-7.
259. Varley, G.A. and D.M. Meisler, *Complications of penetrating keratoplasty: graft infections*. Refract Corneal Surg, 1991. **7**(1): p. 62-6.
260. Siganos, C.S., A. Solomon, and J. Frucht-Pery, *Microbial findings in suture erosion after penetrating keratoplasty*. Ophthalmology, 1997. **104**(3): p. 513-6.

261. Perera, C., et al., *Clinical presentation, risk factors and treatment outcomes of first allograft rejection after penetrating keratoplasty in early and late postoperative period*. Eye (Lond), 2012. **26**(5): p. 711-7.
262. Pleyer, U., et al., *Corneal graft rejection: incidence, manifestation, and interaction of clinical subtypes*. Transplant Proc, 1992. **24**(5): p. 2034-7.
263. Epstein, R., et al., *Penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis and keratoconus. Allograft rejection and survival*. Ophthalmology, 1987. **94**(8): p. 935.
264. Barraquer, J., et al., *Mikrochirurgie der Kornea*. 1991, Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag.
265. Cursiefen, C., et al., *Corneal neovascularization after nonmechanical versus mechanical corneal trephination for non-high-risk keratoplasty*. Cornea, 2002. **21**(7): p. 648-52.
266. Dana, M.R., et al., *Corneal neovascularization after penetrating keratoplasty*. Cornea, 1995. **14**(6): p. 604-9.
267. Sanfilippo, F., et al., *Reduced graft rejection with good HLA-A and B matching in high-risk corneal transplantation*. New England Journal of Medicine, 1986. **315**(1): p. 29-35.
268. Graupner, M., et al., *Interim results from the prospective "Erlanger Non-high-risk Penetrating Keratoplasty Study" in 207 patients*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2000. **217**(3): p. 163-170.
269. Opelz, G., M.R. Mickey, and P.I. Terasaki, *HLA matching and cadaver kidney transplant survival in North America: influence of center variation and presensitization*. Transplantation, 1977. **23**(6): p. 490-7.
270. Burdick, J.F. and G.M. Williams, *What causes center effects in kidney transplantation*. Annals of surgery, 1986. **203**(3): p. 311.
271. Medawar, P., *Immunity to homologous grafted skin. III. The fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye*. British journal of experimental pathology, 1948. **29**(1): p. 58.
272. Armitage, W.J., J.M. Crewe, and A.B. Tullo, *Corneal transplantation: how successful are we?* Br J Ophthalmol, 2001. **85**(1): p. 122.
273. Gore, S.M., et al., *HLA-DR matching in corneal transplantation: systematic review of published evidence*. Transplantation, 1995. **60**(9): p. 1033-1039.
274. Baggesen, K., L.U. Lamm, and N. Ehlers, *Significant Effect of High-Resolution Hla-Drb1 Matching in High-Risk Corneal Transplantation I*. Transplantation, 1996. **62**(9): p. 1273-1277.
275. Munkhbat, B., et al., *Association between HLA-DPBI matching and 1-year rejection-free graft survival in high-risk corneal transplantation*. Transplantation, 1997. **63**(7): p. 1011-1016.
276. McNeill, J., *Penetrating keratoplasty: preoperative considerations; indications and outcomes*. Cornea. St Louis: Mosby, 1997.

Abkürzungsverzeichnis

ALK	anteriore lamelläre Keratoplastik
Anti-HBc	Hepatitis B Virus Core Antigen
APC	antigenpräsentierende Zelle
AS	Augensalbe
AT	Augentropfen
BK	bullöse Keratopathie
bzw.	beziehungsweise
CCTS	Collaborative Corneal Transplantation Studies
CPC	Cyclophotocoagulation
DALK	Deep Anterior Lamellar Keratoplasty
d. h.	das heißt
DMEK	Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
dpt	Dioptrie(n)
DSAEK	Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty
ED	Endotheldystrophie
GTS	Geführtes Trepan System
h	Stunde(n)
HBV	Hepatitis B Virus
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen
HCV	Hepatitis C Virus
HH	Hornhaut
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HR	Hazard Ratio
HSV	Herpes-simplex-Virus
io.	intraokular
IOD	intraokularer Druck
IOL	Intraokularlinse
IOP	intraocular pressure - Augeninnendruck
i. v.	intravenös
YAG	Yttrium-Aluminium-Granat
KP	Keratoplastik

LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
Max.	Maximum
MEM	Minimal Essential Medium
Min.	Minimum
Mio.	Million(en)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäure
N	number / Anzahl
o. Ä.	oder Ähnliche(s)
OP	Operation
pKP	perforierende / penetrierende Keratoplastik
ppV	Pars Plana Vitrektomie
P	P-Wert, probability-value
R	linearer Korrelationskoeffizient nach Pearson
range	Spannweite
RR	relatives Risiko
SD	standard deviation, Standardabweichung
sog.	sogenannte/r/s
TET	Trabekulektomie
TPHA	Treponema-Pallidum-Hämagglutinations-Assay
Tx	Transplantat
ÜR	Überlebensrate
ÜW	Überlebenswahrscheinlichkeit
u.v.a.	und viele andere
VKL	Vorderkammerlinse
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Anselm Kampik für die Möglichkeit danken, meine Dissertation an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchführen zu können.

Mein ausdrücklicher Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Alice Yu für die Annahme als Doktorandin, die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, die interessante Aufgabenstellung sowie ihre fortwährende fachkundige Betreuung.

Herrn Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Phys. Markus Schaumberger danke ich recht herzlich für seinen allzeitigen geduldigen und kompetenten Beistand. Sowohl in statistischen Angelegenheiten als auch darüber hinaus stand er mir stets mit Rat und Tat zur Seite.

Abschließend gebührt ein ganz besonderer Dank meinen lieben Eltern und meinem Freund. Vielen Dank für Eure immerwährende liebevolle Unterstützung, Eure steten Ermutigungen und Eure endlose Geduld, mit der Ihr mich während des gesamten Studiums als auch bei Erstellung dieser Arbeit begleitet habt.

Publikationen

1. Yu AL., **Kaiser M.**, Schaumberger M., Messmer E., Kook D., Welge-Lüssen U.,
Perioperative and postoperative risk factors for corneal graft failure.
Clinical Ophthalmology, Published 28. August 2014, Volume 2014:8, pages 1641-1647.
2. Yu AL., **Kaiser M.**, Schaumberger M., Messmer E., Kook D., Welge-Lüssen U.,
Donor-related risk factors and preoperative recipient-related risk factors for graft failure.
Cornea, Published November 2014, Volume 33, Issue 11, pages 1149-1156.

Eidesstattliche Versicherung

Kaiser, Michaela

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Risikofaktoren für ein Hornhaut-Transplantatversagen bei perforierenden Keratoplastiken an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin